
ANNALES
DE
L'INSTITUT PASTEUR

Études sur quelques épizooties
DE L'INDO-CHINE

PAR LE D^r YERSIN
(PREMIER MÉMOIRE)

(Travail du laboratoire de Nhatrang.)

I

INTRODUCTION

Périodiquement éclatent et se propagent dans toutes les régions de l'Indo-Chine des épizooties qui causent une mortalité souvent énorme parmi les animaux de travail.

Il en résulte une gêne considérable pour les travaux agricoles et la presque impossibilité, pour les colons, de se livrer à l'élevage et à l'amélioration de la race bovine.

L'Institut Pasteur de Nhatrang, dès sa création, s'est préoccupé de ce grave problème; il consacre depuis huit ans presque tous ses efforts à des études sur les épizooties de l'Indo-Chine.

Nous n'avons encore fait aucune publication détaillée de nos travaux. Il n'existe sur les recherches du laboratoire que quelques rapports sommaires adressés par le directeur du laboratoire au gouverneur général de l'Indo-Chine¹.

Je crois le moment venu de publier un travail d'ensemble sur les recherches entreprises à Nhatrang au sujet des épizooties.

1. *Bulletin économique de l'Indo-Chine*. — Année 1899 : Expériences sur la peste bovine. — Année 1900 : L'Institut Pasteur de Nhatrang. — Année 1901 : instructions pour l'emploi du sérum contre la peste bovine. — Année 1903 : Barbone. — Charbon au Tonkin.

Je m'efforcerai de marquer les étapes parcourues, de mettre en lumière les faits acquis, de signaler ceux qui restent douteux ou encore obscurs.

Historique. — Au cours de ce travail, les résultats obtenus par les divers bactériologistes qui se sont succédé au laboratoire seront repris et discutés; je me bornerai donc ici à un historique succinct des recherches faites à Nhatrang sur les épizooties.

Le 13 décembre 1897, MM. Carré et Fraimbault, attachés au laboratoire de Nhatrang, commençaient à Hanoï une série d'expériences sur une épizootie qui sévissait alors avec violence sur les bovidés du Tonkin. Après quelques tâtonnements, ils réussissaient à reproduire expérimentalement la maladie et pouvaient transporter à Nhatrang du virus vivant.

A la suite de longues et minutieuses études, ils concluaient que l'épizootie étudiée par eux au Tonkin était la *peste bovine*. Puis, appliquant les méthodes employées au Transvaal, en Russie, à Constantinople, ils réussissaient à préparer un sérum antipestique.

Ce sérum fut essayé à plusieurs reprises au Tonkin avec succès. M. Carré se rendit lui-même au Cambodge en 1898, et put pratiquer, en pleine région infectée de peste bovine, une série de vaccinations dont les résultats excellents ont fait l'objet d'un rapport consigné au *Bulletin économique de l'Indo-Chine*¹.

Vers le milieu de 1900, MM. les vétérinaires Carougeau et Blin succédèrent à MM. Carré et Fraimbault au laboratoire de Nhatrang.

Mes nouveaux collaborateurs, ne reconnaissant pas, dans les symptômes de la maladie étudiée à Nhatrang, tous les caractères décrits dans les ouvrages classiques pour caractériser la peste bovine, crurent pouvoir affirmer que la peste bovine de l'Indo-Chine n'était que de la *Septicémie hémorragique* ou *Pasteurellose* des bovidés.

On a donné ce nom à une maladie des bovins étudiée et décrite surtout par M. le vétérinaire Lignières². Cette maladie,

1. *Bulletin économique de l'Indo-Chine*. — Année 1899 : Expériences sur la peste bovine.

2. *Bulletin de la Société centrale vétérinaire*. — Années 1898, 1900 : LIGNIÈRES, La pasteurellose bovine.

qui affecte des formes cliniques très diverses, est toujours causée par un microbe ovoïde de la classe des *Pasteurella*.

En novembre 1902, MM. Carougeau et Blin me soumettaient un mémoire dans lequel ils déclaraient que « la maladie désignée en Indo-Chine sous le nom de peste bovine n'est qu'une septicémie hémorrhagique du groupe des pasteurelloses ».

Les expériences relatées dans ce travail ne me parurent pas convaincantes, et je combattis l'opinion de mes collaborateurs.

Leur mémoire fut cependant présenté par eux à la Société des études indo-chinoises. Cette société le publiait dans son *Bulletin* sous le titre : « La pasteurellose bovine en Indo-Chine (prétendue peste bovine). » En même temps ce travail paraissait dans le *Recueil de médecine vétérinaire* (février 1902).

Quelques personnes acceptèrent trop facilement, à mon avis, les conclusions de MM. Carougeau et Blin ; depuis lors, toutes les épizooties qui se sont succédé en Indo-Chine sont considérées comme de la Septicémie hémorrhagique.

Je tiens à bien établir que je n'ai jamais partagé l'opinion de MM. Carougeau et Blin, et je ne voudrais pas être rendu responsable de conclusions que j'ai repoussées.

Malheureusement Blin est mort à Saïgon en décembre 1902 et M. Carougeau est alors rentré en France. Il me fut donc impossible de reprendre ces études avec eux. M. Schein, vétérinaire, qui leur a succédé au laboratoire depuis plus d'une année, a exécuté, sur mes indications, une série d'expériences qui me permettent d'apporter aujourd'hui un peu de lumière dans cette question des épizooties des bovidés de l'Indo-Chine.

II

LA PESTE BOVINE EXISTE EN INDO-CHINE A L'ÉTAT ENDÉMIQUE

Un des arguments principaux des personnes qui ne croient pas à l'existence de la peste bovine en Indo-Chine repose sur une différence profonde qui existerait entre la maladie appelée par nous peste bovine et la peste, telle qu'elle est décrite dans les ouvrages classiques vétérinaires. Il me paraît donc nécessaire de résumer avec quelques détails ce que dit à ce sujet l'ouvrage

de Nocard et Leclainche intitulé : *Maladies microbiennes des animaux*.

Voici ce que nous y lisons au chapitre « Peste bovine » :

« La peste bovine ou typhus contagieux est une maladie virulente, inoculable, caractérisée par un état typhoïde extrêmement grave et par des accidents spécifiques sur les muqueuses.

« Elle frappe principalement les bovidés sous la forme d'épizooties rapidement envahissantes, détruisant la quasi-totalité du bétail dans les régions atteintes.

« Permanente dans l'Europe orientale et dans toute l'Asie, la peste ne s'étend qu'exceptionnellement à l'Europe occidentale.

« Il est prouvé aujourd'hui que le sang et les tissus des animaux malades de peste bovine, quoique virulents et inoculables, ne renferment *aucun microbe apparent*, et que leur ensemencement dans les milieux usuels, à l'air ou dans le vide, reste stérile.

« Les bovidés sont particulièrement aptes à l'évolution de la peste. *Le buffle peut aussi être affecté, mais la maladie évolue sous une forme atténuée le plus souvent.*

« Parmi les petits animaux, *le cobaye seul a pu être infecté expérimentalement* (Gamaléia, Semmer).

« *Symptômes.* — La maladie débute comme les fièvres éruptives par une élévation rapide de la température. De 38°5 à 39°, chiffre normal, elle monte en 24 à 48 heures à 40°5 et 41°. Dès le 2^e jour, on observe un état d'abattement de plus en plus accentué. Les muqueuses sont injectées. A une période plus avancée, la prostration est absolue et la faiblesse extrême. L'animal reste couché, a des frissons, grince des dents. La conjonctive est infiltrée, couverte de taches ecchymotiques; il y a du larmolement et de la salivation. Les excréments, d'abord durs, deviennent mous, puis liquides, et sont mélangés de sang.

« Plus tard les muqueuses s'altèrent de plus en plus; la pituitaire (muqueuse nasale) est infiltrée et recouverte d'un exsudat muco-purulent. L'animal a du jetage.

« Une diarrhée intense s'établit; l'animal maigrit rapidement, la température s'abaisse au-dessous de la normale et la mort survient.

« Sous cette forme grave, qui est la règle en Europe, la maladie évolue en 4 à 7 jours. Quelques animaux succombent dès le

2^e jour. Dans quelques cas, les symptômes présentent une moindre intensité; l'évolution n'est complète qu'en 8 à 12 jours et la guérison est possible.

« La peste se termine par la mort dans la très grande majorité des cas. La moyenne générale des statistiques publiées donne un taux de mortalité de 75 0/0 des malades. Cependant, il est à cet égard des différences considérables suivant les races affectées et suivant les épizooties considérées. Dans l'Europe occidentale, le taux des pertes varie entre 50 et 98 0/0. Dans la Russie méridionale, le bétail résiste mieux à la peste et les pertes sont évaluées en moyenne à 30-40 0/0 des animaux affectés.

« *Lésions.*— Le cadavre est amaigri; il présente de nombreuses ecchymoses sous-cutanées. Le péritoine est congestionné et contient un liquide rosé.

« Tous les viscères sont congestionnés : le foie est jaune, friable; la vésicule biliaire est distendue et contient un liquide abondant. Le poumon est congestionné et présente presque toujours de l'emphysème limité à une partie de l'organe ou généralisé.

« La muqueuse digestive est le siège d'une congestion intense et d'une desquamation épithéliale plus ou moins marquée selon les régions. Dans la bouche, on observe fréquemment des érosions. La caillotte est tout particulièrement atteinte; sa muqueuse est en partie dénudée de son épithélium.

« Dans l'intestin grêle, il y a des hémorrhagies sous-muqueuses; les follicules solitaires et les plaques de Peyer sont détruits.

« Des lésions de même ordre, moins accentuées, se retrouvent dans le gros intestin, le côlon flottant et le rectum.

« La muqueuse respiratoire est injectée et parsemée de taches ecchymotiques. Au niveau de la trachée et des grosses bronches, la muqueuse est recouverte par des fausses membranes jaunâtres formant un revêtement épais. (*Exsudat croupal.*)

« *Résistance du virus.* — On ne possède sur cette question que des documents peu précis. Il est cependant admis que la dessiccation assure une stérilisation rapide; deux jours de dessiccation suffisent pour détruire la virulence du sang.

« La solution saturée de sel marin n'altère pas la virulence; au contraire, la glycérine stérilise très rapidement les objets virulents qui sont mis en contact avec elle.

« D'après certains auteurs, la virulence persisterait plusieurs semaines et même plusieurs mois dans les cadavres enfouis ou dans les écuries infectées. »

Telle est en résumé l'opinion des maîtres en science vétérinaire.

Nous verrons tout à l'heure si la maladie observée en Indo-Chine diffère notablement de la description donnée dans « Les maladies microbiennes des animaux ».

*Observations de Koch au Transvaal*¹. — Je remarquerai tout d'abord que M. Koch, qui a étudié en 1897 une grave épizootie de peste bovine au Transvaal, signale que : « Les symptômes et les lésions de la peste bovine au Cap diffèrent sur certains points de la peste bovine classique. Ainsi les altérations exanthématiques et diphthéritiques des muqueuses de la bouche et des voies respiratoires ne sont que peu marquées au Cap. »

M. Koch confirme la sensibilité du virus à la dessiccation : du sang desséché pendant quatre jours seulement a perdu toute virulence. Il insiste sur l'action antiseptique de la glycérine, qui détruit en peu d'heures la virulence du sang.

M. Koch a déterminé la maladie mortelle en inoculant des doses très petites de sang défibriné ; ainsi un animal inoculé avec 1/50 centimètre cube de sang virulent est mort aussi vite que les témoins.

Le lapin et le cobaye se sont montrés absolument réfractaires à la peste bovine.

Travaux de M. Nicolle. — M. Nicolle a étudié à Constantinople la peste bovine qui sévit d'une façon permanente dans l'empire ottoman. Il a publié dans les Annales de l'Institut Pasteur trois mémoires très intéressants sur cette question.

Voici quels sont les symptômes et les lésions de la peste bovine en Turquie, tels que les décrit M. Nicolle².

L'incubation est de trois jours pleins, puis la température de l'animal s'élève rapidement à 40°-41°. Au 6^e ou 7^e jour (après l'inoculation), on observe de l'inappétence et de la constipation. L'animal est triste, les poils sont hérissés, les yeux larmoyants, la salivation est exagérée. On observe souvent un liséré

1. Koch, *Reiseberichte* (Berlin, 1898).

2. *Annales de l'Institut Pasteur* : 1^{er} mémoire, année 1899 ; — 2^e mémoire, année 1901 ; — 3^e mémoire, année 1902.

congestif de la muqueuse buccale, au niveau des incisives.

Aux 8^e et 9^e jours, l'état général s'aggrave : l'animal est abattu, indifférent; il grince des dents, tousse par moments; il a des tremblements musculaires au niveau des flancs. On observe dans la bouche des érosions irrégulières à fond saignant et à odeur fétide. La conjonctive s'injecte, des larmes muco-purulentes s'écoulent constamment des yeux. Un jetage, également muco-purulent, s'établit. Enfin, la constipation fait place à une diarrhée intense alimentaire, puis séreuse, souvent sanglante.

Les 9^e ou 10^e jour, la température, qui s'était maintenue autour de 41° sans rémissions notables, s'abaisse au-dessous de 40°. L'animal reste couché, maigrit à vue d'œil. L'hypothermie s'accuse de plus en plus et la mort arrive du 10^e au 11^e jour, rarement plus tard.

A l'autopsie, on retrouve les lésions buccales dont nous avons parlé. La pituitaire est congestionnée, parfois semée de pétéchies. Dans la caillette, on constate de la congestion souvent accompagnée d'un piqueté hémorragique. L'intestin grêle est congestionné et présente souvent un granité hémorragique. Les ulcérations et les lésions des follicules sont peu communes. Dans le gros intestin, toutes ces altérations sont rares.

La rate n'est jamais hypertrophiée.

Le foie, congestionné, est jaune verdâtre. La vésicule biliaire distendue de liquide.

Les poumons montrent un emphysème discret des lobes antérieurs.

M. Nicolle a observé que certaines races de bovidés sont plus sensibles que d'autres à la peste bovine. Parmi les plus sensibles, il cite les races de Crimée, d'Alep, d'Égypte, d'Anatolie. La race grise de Roumélie se montre au contraire moins réceptive.

En Turquie, la peste bovine est presque toujours compliquée de fièvre du Texas, maladie causée par un hématozoaire, le « *piroplasma bigeminum* ».

M. Nicolle a constaté que chez les animaux infectés tout est virulent : humeurs, viscères, déjections. Le sang infecte constamment les sujets sensibles, à la dose d'une goutte (1/20 c. c.) et même à 1/60 c. c., M. Nicolle a inoculé sans succès 1/1,000 c. c. (une seule expérience.)

Du sang défibriné et étendu au dixième filtré sur bougie Berkefeld, s'est montré actif. *Le virus de la peste bovine traverse donc les bougies les plus poreuses, il est donc très petit et rentre dans la catégorie des microbes invisibles.*

Les animaux ont été infectés par diverses méthodes, qui, toutes, se sont montrées efficaces : inoculation sous-cutanée, intraveineuse, intratrachéale, cohabitation, badigeonnage des muqueuses avec du sang, des déjections, etc.

La quantité de virus injecté n'a aucune influence sur la marche de la maladie ; elle est la même, que l'on injecte une dose une fois mortelle ou une dose un million de fois mortelle.

Le sang défibriné ou non et conservé en pipette perd rapidement son activité. Après une semaine de séjour à la glacière, il est devenu inactif. La virulence disparaît beaucoup plus vite à la température de l'air en été : au bout de trois ou quatre jours, le sang placé dans ces conditions a perdu toute virulence.

En prenant des précautions toutes spéciales, M. Nicolle est arrivé à conserver du sang virulent pendant 32 jours.

Les petits animaux de laboratoire : pigeon, lapin, cobaye, sont absolument réfractaires à la peste bovine.

Les animaux guéris de la maladie naturelle possèdent une immunité solide et durable. On peut arriver à immuniser solidement des animaux en leur injectant à la fois une dose suffisante de sérum d'animal guéri et du sang virulent. Il est préférable d'hyperimmuniser certains sujets qui fourniront ainsi un sérum plus actif et pouvant être employé à plus faible dose.

M. Nicolle hyperimmunise les veaux en leur injectant en même temps une dose suffisante de sérum (20 c. c. par exemple) et 2 litres de sang d'un animal malade. Au bout de 15 jours, l'animal ainsi traité est bon à saigner et fournira un sérum très actif. Pour maintenir l'animal en état, il suffira dans la suite de lui injecter périodiquement, tous les mois, par exemple, une forte dose de sang virulent (2 à 4 litres).

Plus tard, M. Nicolle a perfectionné son procédé : il a remarqué que si l'on injecte dans le péritoine d'un veau malade 6 à 8 litres d'eau salée à 8/1,000, et que, 3 heures plus tard, on retire ce liquide, celui-ci est devenu virulent et peut remplacer le sang avec avantage pour la préparation des animaux

à sérum. M. Nicolle croit, toutefois, que le liquide provenant du lavage péritonéal est moins riche en germes que le sang de l'animal.

COMPARAISON DE CES DIVERS TRAVAUX. — La lecture attentive des travaux sur la peste bovine que nous avons résumés ci-dessus nous démontre que, sur plusieurs points, Koch et Nicolle sont en désaccord avec quelques-unes des assertions des ouvrages classiques.

Je signalerai en particulier la réceptivité du cobaye à la peste bovine, affirmée par Gamaleïa et Semmer, niée par Koch et Nicolle.

Les lésions croupales de la trachée et des grosses bronches, décrites dans « Les maladies microbiennes des animaux » n'ont été observées ni au Transvaal ni à Constantinople.

La longue conservation du virus, affirmée par certains vétérinaires, semble être en contradiction avec les expériences de laboratoire qui nous démontrent, au contraire, la fragilité excessive du virus de la peste bovine.

D'où peuvent provenir ces contradictions? Elles sont, me semble-t-il, facilement explicables.

Dans un ouvrage classique, les maladies sont décrites avec des détails provenant non seulement des observations personnelles des auteurs, mais aussi de celles d'autres savants ayant écrit sur le même sujet. Il en résulte un tableau clinique plus complet sans doute, mais qui risque de ne pas s'appliquer intégralement à tous les cas particuliers.

Ainsi, en ce qui concerne la peste bovine, les lésions croupales ont dû être observées chez certaines races d'animaux ultra-sensibles, en France, par exemple, mais elles peuvent être moins marquées ou nulles dans d'autres pays, où la sensibilité à la peste est moindre et où les races de bovidés sont autres.

La réceptivité du cobaye à la peste bovine, la conservation de la virulence dans des cadavres enfouis depuis plusieurs mois sont probablement des erreurs d'observation.

On a pu confondre la peste bovine avec d'autres épizooties ayant des symptômes semblables ¹ et décrire sous le nom de

1. Dernièrement, en Espagne, des vétérinaires ont cru à une épizootie de peste bovine, alors qu'il ne s'agissait que de fièvre aphteuse très virulente.

peste plusieurs maladies différentes, autrefois confondues, aujourd'hui bien différenciées.

Symptômes et lésions de la peste bovine en Indo-Chine. — Voici maintenant la description de la maladie, telle que nous l'avons observée au laboratoire de Nhatrang¹.

Chez les veaux infectés, après une incubation d'une durée moyenne de 3 jours, la température s'élève, dépasse 40° et se maintient très haute sans rémissions. En même temps, apparaissent la tristesse, l'inappétence, la constipation; les veaux ont le mufle sec; ils restent volontiers couchés, ont des frissons, grincent des dents. Du 6^e au 8^e jour après l'inoculation, on remarque du larmolement, du jetage muco-purulent, de la diarrhée qui est fréquemment mélangée de sang. Les animaux ne mangent plus, toussent, maigrissent considérablement; ils sont épuisés par une diarrhée profuse; la température redevient normale, puis descend au-dessous de la normale; l'agonie commence et la mort peut survenir à partir du 9^e jour².

La description que nous venons de donner des symptômes de la maladie ne s'applique pas intégralement à tous les cas; tel symptôme peut être plus ou moins accentué ou manquer complètement: ainsi nous avons vu des veaux mourir sans avoir présenté de jetage, de larmolement, ni de toux, etc.

Les seuls symptômes constants, que nous avons presque toujours observés chez les animaux infectés par nous, ont été la durée de l'incubation, la période d'hyperthermie sans rémission et la diarrhée.

Il serait encore plus difficile de donner un tableau général des lésions trouvées à l'autopsie. Il est probable que la diversité que nous avons observée provient en grande partie de la durée très variable de la maladie chez des bovins indo-chinois.

Nous avons fréquemment trouvé de la congestion pulmonaire, des ulcérations véritables des follicules de l'intestin chez les animaux ayant succombé après plus de 15 jours.

1. Le virus provenait d'une épizootie du Tonkin et avait été rapporté à Nhatrang par MM. Carré et Fraimbault, en janvier 1898.

2. Sur plusieurs centaines de cas de peste bovine mortelle, nous avons constaté que la mort est survenue (à partir du jour de l'inoculation):

Du 6^e au 15^e jour dans 37 0/0 des cas.

Du 16^e au 29^e — — 54 0/0 —

Du 30^e au 60^e — — 9 0/0 —

Les excoriations de la muqueuse buccale sont assez rares. La congestion avec piqueté hémorrhagique de la caillette, de l'intestin grêle, sont des lésions constantes. La muqueuse trachéale et bronchique est souvent congestionnée, mais nous ne l'avons jamais vue recouverte de fausses membranes croupales. L'emphysème pulmonaire des lobes antérieurs est une lésion constante.

La rate est normale.

Le foie est souvent jaune verdâtre et la vésicule biliaire est distendue par la bile.

Modes d'inoculation. — Nous avons infecté presque toujours nos animaux d'expérience en les inoculant avec du sang d'un animal malade pris vers le milieu de la période (6^e ou 7^e jour après l'inoculation).

Nous avons observé plus d'une fois qu'après la mort, surtout si elle survient tardivement, le sang n'est plus virulent. De même nous n'avons pas réussi à donner l'infection avec le sang, les excréments ou l'urine d'animaux en période d'hypothermie.

Le contact, même de courte durée, d'un animal sain et d'un animal malade a presque toujours réussi à provoquer l'infection.

Les inoculations de sang virulent ont été faites avec succès sous la peau, dans les veines, dans le péritoine, dans la trachée; certaines expériences nous laissent croire que l'inoculation intratrachéale provoque une maladie plus sévère et plus souvent mortelle.

La gravité de la maladie ne dépend nullement de la quantité de virus inoculée. Des animaux inoculés avec 1/10 c.c. de sang virulent ont contracté la maladie aussi bien que ceux qui recevaient 10 centimètres cubes de sang. Il semble même que les faibles doses soient préférables ainsi que le démontrent les expériences suivantes :

Expérience n° 1. — Trois veaux sont inoculés : le premier avec 10 c.c. de sang virulent ; le 2^e avec 1/10 c.c. ; le 3^e avec 1/100 c.c. du même sang. — Le veau n° 1 contracte une maladie bénigne ; le veau n° 2, une maladie assez grave ; le veau n° 3, seul, prend une maladie mortelle.

Expérience n° 2. — Trois veaux sont inoculés : Le premier avec 10 c.c. de sang virulent ; le 2^e avec 2 c.c. ; le 3^e avec 1 c.c. du même sang. — Les veaux 2 et 3 seuls contractent une maladie mortelle. Le veau n° 1 guérit après avoir eu une maladie assez grave.

Conservation du virus. — La conservation du sang virulent est difficile. MM. Carré et Fraimbault ont fait de nombreuses expériences à ce sujet. D'une façon générale, le sang vieux de quatre jours ne tue plus sûrement les animaux inoculés.

Le petit tableau ci-joint résume nos expériences sur le vieillissement du sang.

Nombre des essais.	Age du sang	Résultats positifs.	Résultats négatifs.	Observations.
4	4 jours	4	—	Rate conservée dans de l'eau salée.
4	6 —	—	1	
5	8 —	3	2	
4	9 —	—	1	
4	10 —	1	—	
1	12 —	—	1	
6	15 —	2	4	
4	18 —	—	1	
4	26 —	—	1	

Le sang desséché perd très rapidement sa virulence :

Expérience n° 3. — On met à dessécher dans le vide 2 c. c. de sang virulent. Au bout de 48 heures, on dilue 0^{re}. 4 de résidu sec dans 2 c. c. d'eau stérilisée et on inocule un veau (n° 133 de nos registres). — Aucun résultat. — L'animal est inoculé ultérieurement avec du sang frais virulent et contracte la maladie ordinaire.

La glycérine, lorsqu'on la laisse agir quelque temps sur du sang virulent, semble exercer une véritable action antiseptique sur le virus de la peste bovine, qui perd toute activité.

Expérience n° 4. — On mélange 1 c. c. de sang virulent avec 1 c. c. de glycérine et on inocule aussitôt à un veau (n° 164 de nos registres). — L'animal contracte la maladie ordinaire.

Expérience n° 5. — On mélange 0, 5 c. c. de sang virulent avec 1 c. c. de glycérine. On laisse agir pendant 2 jours et on inocule à un veau (n° 118 de nos registres). — Aucun résultat. — L'animal, éprouvé ultérieurement avec du sang virulent prend la maladie ordinaire.

Expérience n° 6. — On mélange 1 c. c. de sang virulent avec 1 c. c. de glycérine; 4 heures plus tard, le mélange est injecté à un veau (n° 172 de nos registres). — Aucun résultat. — Le veau est ultérieurement éprouvé avec du sang virulent : il contracte la maladie ordinaire.

Filtration du virus. — Nous avons constaté, comme M. Nicolle que le virus traverse les filtres poreux. Nous avons employé,

pour nos expériences. le liquide de lavage péritonéal et les bougies Chamberland marque B et marque F. — Le virus est arrêté par la bougie B, mais traverse constamment la bougie F.

Expérience n° 7. — Le 13 janvier 1904, on stérilise à l'autoclave quelques litres d'eau salée à 8/1,000. La solution, stérilisée et refroidie, est injectée dans la cavité péritonéale d'un veau infecté de peste bovine (8 jours après l'inoculation; 5^e jour de la réaction; 1 jour avant la mort). — Après un séjour de 4 heures, la solution saline est retirée du péritoine du veau malade. Le liquide est devenu albumineux et légèrement louche. Il ne contient cependant aucun microbe cultivable : des tubes de bouillonensemencés restent stériles.

On contrôle sa virulence en inoculant 2 veaux et 1 lapin. L'un des veaux reçoit 1 c. c, sous la peau; le 2^e veau 1/100 c. c.; le lapin 1 c. c. — Le premier veau meurt en 10 jours; le 2^e meurt en 17 jours. Le lapin reste bien portant.

Avant la filtration, on ajoute au liquide de lavage péritonéal le contenu de deux tubes de culture de barbone virulent. Cette opération a pour but de vérifier l'étanchéité aux microbes visibles des filtres que l'on va employer. Si les filtres ne sont pas étanches, le microbe du barbone les traversera; nous pourrions le constater par l'inoculation du liquide filtré à des lapins, animaux très sensibles au barbone. Si des microbes du barbone ont traversé le filtre, les lapins inoculés mourront.

Le liquide de lavage péritonéal est filtré : partie sur bougie Chamberland B; partie sur bougie Chamberland F.

Nous savons que la bougie B arrête tous les microbes visibles et invisibles au microscope, tandis que la bougie F arrête bien les microbes visibles au microscope, mais laisse passer un certain nombre de germes invisibles (peste bovine, péripneumonie des bovidés, fièvre aphteuse, clavelée, fièvre jaune, etc.).

Le liquide filtré B (bougie B) est inoculé à la dose de 1 c. c. à un veau et à un lapin : les animaux restent bien portants.

Le liquide filtré F (bougie F) est aussi inoculé à 1 veau et à 1 lapin : chacun reçoit 1 c. c. sous la peau.

Le lapin reste bien portant, tandis que le veau contracte la peste bovine, dont il meurt en 14 jours.

Enfin 1 lapin inoculé avec une trace de la culture de barbone qui a servi pour cette expérience meurt en moins de 12 heures.

J'ai relaté avec quelques détails cette expérience, car son importance est grande. Elle démontre que notre virus pestique contient un microbe invisible. Cette constatation à elle seule nous permettrait d'identifier la peste bovine de l'Indo-Chine avec celle de Constantinople. Elle prouve également l'inexactitude des théories de Carougeau et Blin qui prétendent que la peste

de l'Indo-Chine est une septicémie causée par un microbe visible au microscope (*pasteurella* de Lignières.)

Inoculation aux petits animaux de laboratoire : Le virus de Nhatrang, inoculé aux petits animaux de laboratoire (lapins, cobayes, etc.) ne leur a donné aucune maladie.

Expérience n° 8. — Le 24 septembre 1903, on saigne un veau au 7^e jour après l'inoculation (jour de la chute de la température et veille de la mort de l'animal.) — Avec ce sang, on inocule 2 lapins :

Lapin n° 1 reçoit 2 c. c. de sang virulent.

Lapin n° 2 reçoit 5 c. c. de sang virulent.

Le 7 décembre, les lapins sont toujours bien portants.

3 veaux témoins sont inoculés en même temps que les lapins : 2 meurent de peste bovine; le 3^e guérit après avoir eu une maladie grave.

Expérience n° 9. — Le 1^{er} octobre 1903, on saigne un veau le 7^e jour après l'inoculation (4^e jour de la réaction et 2 jours avant la mort.) — Avec ce sang on inocule :

Lapin n° 1 reçoit 5 c. c. sang virulent.

Lapin n° 2 reçoit 5 c. c. de liquide de lavage péritonéal du veau malade.

Le 5 janvier 1904, ces lapins sont toujours en bonne santé, alors qu'un veau témoin, inoculé en même temps que les lapins est mort en 9 jours.

Expérience n° 10. — Un bufflon infecté est saigné le 7^e jour après l'inoculation (3^e jour de la réaction et 3 jours avant la mort.)

Avec ce sang on inocule :

1 lapin qui reçoit 5 c. c. sous la peau.

4 cobayes qui reçoivent chacun 3 c. c. dans le péritoine.

Aucun de ces animaux n'est malade.

2 veaux témoins ont été inoculés en même temps que les lapins et les cobayes, avec le sang du bufflon : l'un d'eux contracte une maladie mortelle; l'autre guérit après avoir eu une maladie très grave.

Mortalité de la peste bovine en Indo-Chine. — La mortalité des animaux atteints de peste bovine est extrêmement variable en Indo-Chine. La maladie est en général très sévère lorsqu'elle apparaît dans une région où depuis longtemps il n'y a pas eu d'épizootie. La mortalité des animaux infectés atteint alors facilement 90 0/0 à 100 0/0. Il est cependant à remarquer qu'en général, lorsqu'un gros troupeau est atteint, une fraction importante des animaux peut résister. Cette fraction épargnée sera de 30 0/0, de 60 0/0, de 75 0/0 des animaux du troupeau, selon les cas.

Dans nos expériences de laboratoire, nous avons eu aussi à enregistrer de grandes différences dans la mortalité des animaux

inoculés, sans qu'il nous ait toujours été possible de déterminer la cause de ces irrégularités.

Nous avons pu cependant conserver le même virus par passages successifs de veau à veau pendant *trois ans et trois mois* (180 passages successifs; en moyenne un passage par semaine).

Voici un tableau qui représente la mortalité de nos veaux de passage par trimestres, de janvier 1898 à mars 1901 :

Janvier, février, mars 1898.....	Mortalité. = 68 0/0
Avril, mai, juin 1898.....	— = 70 0/0
Juillet, août, septembre 1898.....	— = 35 0/0
Octobre, novembre, décembre 1898.	— = 31 0/0
Janvier, février, mars 1899.....	— = 26 0/0
Avril, mai, juin 1899.....	— = 43 0/0
Juillet, août, septembre 1899.....	— = 20 0/0
Octobre, novembre, décembre 1899..	— = 17 0/0
Janvier, février, mars 1900.....	— = 19 0/0
Avril, mai, juin 1900.....	— = 33 0/0
Juillet, août, septembre 1900.....	— = 50 0/0
Octobre, novembre, décembre 1900..	— = 84 0/0
Janvier, février, mars 1901.....	— = 53 0/0
<hr/>	
Mortalité moyenne. = <u>42 0/0</u>	

Peste bovine du buffle. — Le buffle semble être plus sensible que le bœuf à la peste bovine en Indo-Chine, contrairement à ce qui a été observé ailleurs. Les symptômes de la maladie sont les mêmes chez le buffle que chez le bœuf; ils sont seulement plus accusés. On observe en particulier, dès les premiers jours de la réaction, une rougeur intense des conjonctives, un larmolement et un jetage plus constants.

Sur 36 buffles et bufflons que nous avons inoculés avec du sang virulent, 26 sont morts; soit une mortalité de 66 0/0. La mort survenait en général le 11^e jour.

Causes de la mortalité relativement faible de la peste bovine en Indo-Chine. — La mortalité, relativement faible, causée par la peste bovine en Indo-Chine, peut être rapprochée de celle de la Russie méridionale qui serait de 30 à 40 0/0¹.

Je pense que ce taux peu élevé de la mortalité provient de ce que la peste bovine est endémique en Indo-Chine, comme elle l'est en Russie. Il s'est formé peu à peu une race de bovins plus résistante. Nous savons, en effet, qu'un animal qui a guéri

1. Nocard et Leclainche, *Maladies microbiennes des animaux*.

de la peste est très solidement vacciné contre cette épizootie. Nous avons pu observer à Nhatrang que les veaux qui naissent de vaches vaccinées sont eux-mêmes singulièrement réfractaires au virus pestique et ne contractent tout au plus, lorsqu'ils sont infectés, qu'une maladie légère, qui vient encore renforcer leur immunité naturelle.

Il est probable que beaucoup des veaux que nous achetons aux cultivateurs indigènes pour nos expériences se trouvent dans les mêmes conditions que les veaux du laboratoire, nés de vaches vaccinées; cela suffirait à expliquer les irrégularités que nous avons observées dans la mortalité de nos animaux d'expériences.

Origine des épizooties de peste bovine en Indo-Chine. — Presque chaque année, des épizooties de peste bovine éclatent spontanément sur plusieurs points en Indo-Chine.

Nous avons remarqué que dans la vallée du Nhatrang, un village appelé Phu-Cap a été à plusieurs reprises le point de départ d'épizooties de peste. Ce village est situé à une dizaine de kilomètres du laboratoire, dont il est d'ailleurs séparé par une large rivière. Nous ne saurions donc être incriminés d'être la cause de ces épizooties périodiques.

Les indigènes ont l'habitude de réunir les animaux de plusieurs villages pour les mener paître aux champs. La maladie peut ainsi gagner de proche en proche et bientôt la région entière se trouve infectée.

A ce moment survient le marchand de bestiaux. Les indigènes se hâtent de lui vendre à vil prix les animaux qui leur restent, car une longue expérience leur a fait connaître la gravité de la peste bovine. Le marchand de bestiaux conduit par terre ses nouvelles acquisitions en Cochinchine, pour s'en défaire à des conditions avantageuses. Tout le long de la route, il sème la contagion et provoque des épizooties d'autant plus graves que les régions traversées ont été indemnes depuis plus longtemps.

Ce que j'ai dit jusqu'ici suffirait déjà à démontrer que la maladie étudiée par Carré et Fraimbault, à l'Institut Pasteur de Nhatrang, est bien la peste bovine.

Les symptômes, les lésions, la mortalité, s'ils diffèrent sur quelques points des descriptions classiques, n'en sont pas moins

assez caractéristiques pour me permettre cette affirmation.

J'ai déjà insisté sur l'importance des expériences de filtration du virus. Nous avons constaté que le virus pestique traverse les filtres poreux : le microbe de la peste bovine doit donc être rangé dans la catégorie des microbes dits invisibles ; ce n'est pas une pasteurella et la peste bovine de l'Indo-Chine ne peut plus être confondue avec la pasteurellose des bovidés.

Sérum antiseptique. — Nous préparons à Nhatrang un sérum-vaccin contre la peste bovine depuis avril 1898.

Les premières expériences ont été faites par MM. Carré et Fraimbault. Ils employaient, pour l'hyperimmunisation des animaux, des procédés semblables à ceux de M. Nicolle : les veaux à sérum n'étaient au début que des veaux guéris de la peste et dont on renforçait l'immunité au moyen d'injections de doses croissantes de sang virulent. Plus tard, nous avons préparé en une seule séance des veaux hyperimmunisés en leur injectant simultanément une dose de sérum antipestique (40 c. c.) et plusieurs litres de sang virulent.

Aujourd'hui, nous employons de préférence au sang virulent du liquide de lavage péritonéal préparé de la manière suivante :

On injecte dans la cavité péritonéale d'un veau malade (3^e jour de la réaction) 8 à 10 litres d'eau salée à 8/1,000. On laisse séjourner ce liquide 3 à 6 heures dans le péritoine, puis on le retire, sans qu'il soit nécessaire pour cela de sacrifier l'animal.

Nous avons constaté, comme M. Nicolle, que l'eau salée ayant séjourné quelques heures dans la cavité péritonéale d'un veau malade s'est chargée de substances albuminoïdes et, de plus, est devenue parfaitement virulente.

Nous avons en effet réussi à donner la peste bovine à des veaux en leur injectant sous la peau 2 c. c., 1 c. c. et même 1/100 c. c. de liquide de lavage péritonéal.

Nous injectons 2 à 3 litres de liquide de lavage péritonéal à nos animaux producteurs de sérum ; 15 jours après, nous commençons à les saigner. Nous pratiquons sur un même animal 4 saignées successives à 7 jours d'intervalle. Après la 4^e saignée, nous injectons de nouveau 2 à 3 litres de liquide de lavage péritonéal au veau, qui, 15 jours après, sera bon à saigner.

Le sérum préparé par ce procédé nous a paru très bon à la dose de 20 c. c.

Je ne reviendrai pas ici en détail sur les nombreux essais de vaccination que nous avons pratiqués avec le sérum antipestique de Nhatrang.

Du 30 avril 1898 au 31 janvier 1901, plus de 300 essais de sérum ont été faits au laboratoire sur des animaux particulièrement sensibles. Nous avons eu une mortalité moyenne de 4 0/0 chez les vaccinés, alors que celle des témoins dépassait 40 0/0.

Ces chiffres me dispensent de tout commentaire.

Je rappellerai encore le voyage de M. Carré au Cambodge en octobre 1898, pendant lequel il eut l'occasion de pratiquer, avec un plein succès, une série de vaccinations antipestiques dans des régions désolées par la peste bovine¹.

La vaccination antipestique dans la pratique. — Comment se fait-il que, devant des résultats si encourageants, la vaccination antipestique ne soit pas mieux entrée dans la pratique?

Il y a plusieurs causes à cet état de choses.

Du côté des indigènes, nous devons nous attendre à beaucoup de méfiance en face d'un procédé nouveau. Cela n'a pas manqué, et même à Nhatrang, où nous sommes cependant installés depuis longtemps et bien connus des indigènes, nous n'étions en général avertis de l'apparition des épizooties que par hasard, et alors qu'elles avaient déjà ravagé la contrée.

Les colons européens n'auraient pas demandé mieux que de bénéficier de vaccinations ayant fait leurs preuves, mais le service des épizooties n'existait pas encore à cette époque et la difficulté des communications rendait tout secours illusoire.

Enfin, au moment où l'organisation du service des épizooties allait rendre possible l'utilisation du sérum antipestique de Nhatrang, MM. Carougeau et Blin publiaient, sous leur propre responsabilité, un mémoire dans lequel ils niaient l'existence de la peste bovine en Indo-Chine!

Quelles sont les raisons qui ont déterminé ces vétérinaires à affirmer une thèse si absolue?

Je vais essayer de les exposer ici.

La peste bovine au laboratoire de Nhatrang en 1901. — De juillet à décembre 1900, une de ces épizooties spontanées et péri-

1. *Bulletin économique de l'Indo-Chine*, Année 1899, p. 248.

diques, dont nous avons parlé plus haut, ravageait la vallée de Nhatrang et les régions voisines (Ninh-Hoa, Phan-Rang.)

Grâce à des vaccinations antipestiques rapidement exécutées, nous sauvions presque entièrement nos troupeaux de réserve, qui étaient d'ailleurs en grande partie constitués par des animaux ayant guéri de la peste bovine expérimentale, ou ayant servi à des essais de sérum.

Mais cette épizootie eut, dans la suite, de graves inconvénients pour nos expériences. Nous achetons nos animaux d'expériences aux cultivateurs indigènes de la vallée de Nhatrang, ou des localités voisines. Bientôt nous constatons que les veaux de passage, c'est-à-dire ceux qui nous servent à perpétuer le virus de la peste bovine au laboratoire, ne prenaient plus qu'une maladie extrêmement bénigne, ne se manifestant que par un peu d'hyperthermie du 4^e au 7^e jour après l'inoculation.

Je crus d'abord que ce phénomène provenait d'une atténuation de notre virus pestique et j'envoyai M. Blin à Saïgon, en mai 1901, pour ramener du virus frais à Nhatrang. Celui-ci se comporta comme notre virus ancien : les animaux inoculés ne présentaient qu'un peu d'hyperthermie du 4^e au 7^e jour.

Je m'explique aujourd'hui la cause réelle de cette anomalie. Elle provenait tout simplement de ce que les veaux que nous achetions pour nos expériences avaient tous une immunité naturelle plus ou moins grande, ou bien parce qu'ils avaient déjà été malades en 1900, ou bien parce qu'ils étaient nés de vaches guéries de la peste.

MM. Carougeau et Blin, ne reconnaissant pas chez les animaux inoculés les signes classiques de la peste bovine, telle qu'elle est décrite dans les ouvrages vétérinaires, crurent à l'existence d'une autre maladie et pensèrent à la *septicémie hémorrhagique* ou *pasteurellose des bovidés*.

On a donné ce nom à une maladie des bovidés causée par une bactérie ovoïde (*Pasteurella*) ¹.

La septicémie hémorrhagique se présente sous plusieurs formes cliniques distinctes : forme œdémateuse, forme pneumonique, forme entérique (avec diarrhée), etc. Il y a des cas aigus et des cas chroniques. En général, on observe à l'autopsie des lésions de pneumonie, de la péricardite, de la péritonite.

1. LIGNIÈRES, *Société centrale de médecine vétérinaire*, 1900.

La bactérie ovoïde (*Pasteurella*) existe dans le sang, dans les poumons, dans le péritoine. On peut la cultiver dans les milieux de culture habituels. L'inoculation du microbe aux petits animaux d'expérience tue le lapin, le cobaye, le pigeon, etc.

Si l'on injecte à des veaux des cultures pures de *pasteurella*, on peut reproduire chez ces animaux les diverses formes de la septicémie hémorragique avec leurs lésions caractéristiques.

On peut enfin vacciner les veaux contre la septicémie hémorragique en les inoculant avec des cultures atténuées de *pasteurella*. Une telle inoculation confère l'immunité contre la pasteurellose.

En résumé, la septicémie hémorragique ou pasteurellose des bovidés est une maladie épizootique, affectant des formes cliniques diverses, mais dans laquelle on retrouve toujours une bactérie ovoïde, visible au microscope et appartenant à la classe des *Pasteurella*.

Le virus de Phan-Rang. — En août 1901, éclatait à Phan-Rang une épizootie qui faisait de nombreuses victimes parmi les bovins de cette région. Je m'y rendis de suite pour vacciner et pour tâcher de rapporter du virus à Nha-trang.

Les veaux que nous avons inoculés dans la suite avec le virus de Phan-Rang ont pris une maladie souvent mortelle, et dont les symptômes se rapprochaient beaucoup de ceux de la peste bovine. Il y avait cependant certaines anomalies dans la marche de la maladie et dans les lésions trouvées à l'autopsie. Ainsi, l'incubation était irrégulière; quelquefois, le jour même de l'inoculation, la température dépassait 39° et se maintenait élevée. On notait cependant une nouvelle hyperthermie vers le 4^e jour. Le larmolement, le jetage, la salivation, la diarrhée étaient constants. A l'autopsie, on trouvait des lésions de pneumonie très marquées, de la pleurésie, de la péritonite fibrineuse que nous n'avions pas l'habitude de relever chez les animaux morts de peste bovine.

M. Carougeau observait de plus que des lapins, inoculés avec quelques centimètres cubes de sang virulent, prenaient régulièrement une maladie mortelle d'une durée de 9 à 12 jours ¹. A l'autopsie des lapins, on trouvait des lésions de

1. Une cause d'erreur est l'infection des cages. J'ai constaté que tout lapin, même non inoculé, placé dans des cages non désinfectées, prenait spontanément la maladie mortelle.

congestion pulmonaire, de pleurésie et de péritonite semblables à celles de nos veaux de passage. Enfin, le sang des lapins contenait en grande quantité un petit cocco bacille. Ce microbe pouvait être cultivé dans les milieux nutritifs habituels (gélose, bouillon). On arrivait à exalter sa virulence par des inoculations successives de lapin à lapin, et M. Carougeau obtenait, après quelques passages, un virus fixe tuant le lapin en trois jours.

Il restait à démontrer que l'inoculation du cocco-bacille au veau produirait chez cet animal la maladie typique observée avec le virus de Phan-Rang. M. Carougeau n'a jamais réussi à faire cette preuve. Les veaux inoculés, même avec des doses énormes de coccobacilles, succombaient quelquefois, mais sans que la maladie eût présenté en aucune façon le cycle habituel.

Enfin, jamais M. Carougeau n'a pu perpétuer son cocco-bacille par passages successifs de veau à veau.

Devant ces résultats contradictoires, il était naturel de supposer que le cocco-bacille en question n'agissait dans le virus de Phan-Rang que comme complication microbienne; en d'autres termes, je crus entrevoir que le cocco-bacille devait être considéré, non comme la cause réelle de l'épizootie, mais comme une impureté, mélangée au virus de Phan-Rang, et dont elle modifiait l'action.

Pour m'en assurer, j'entrepris une série d'expériences dont voici le résumé :

Nous avons vu plus haut que le virus de la peste bovine ne supporte ni la dessiccation, ni l'action de la glycérine.

J'ai donc essayé de soumettre le virus de Phan-Rang à cette double épreuve.

Expérience n° 11. — Le 17 octobre 1901, je mélangeai 2 c. c. de sang virulent d'un veau de passage Phan-Rang avec 2 c. c. de glycérine. Au bout de 24 heures, le sang glyceriné était inoculé à un veau (n° 1244 de nos registres) et à un lapin.

Le 23 octobre (6 jours après l'inoculation), le veau mourait sans avoir présenté d'autres symptômes qu'une température irrégulièrement élevée, dès le jour même de l'inoculation. A l'autopsie : pneumonie fibrineuse et péritonite intense avec exsudat jaune louche et fibrine.

Le sang du cœur contenait beaucoup de coccobacilles.

Le 24 octobre, le lapin mourait avec les mêmes lésions.

Expérience n° 12. — Le 23 octobre 1901, un lapin est inoculé avec 2 c. c. de sang du veau précédent. Le lapin meurt le 31 octobre (8 jours de maladie)

avec des lésions intenses de pneumonie et de péritonite. Son sang est rempli de coccobacilles.

Expérience n° 13. — 2 c. c. de sang virulent d'un veau de passage de Phan-Rang sont mis à dessécher dans le vide. Au bout de 48 heures, la dessiccation est complète. Le résidu sec est alors dilué dans 2 c. c. d'eau distillée et on l'inocule à un veau (n° 1245 de nos registres) et à un lapin.

Le veau contracte une maladie grave, caractérisée par une hyperthermie irrégulière et de la diarrhée. Il finit par guérir.

Le lapin meurt le 12^e jour avec de la pneumonie et de la péritonite.

Expérience n° 14. — Un petit veau reçoit dans la veine 5 c. c. de sang d'un lapin mort de coccobacillose. Le 6^e jour, le veau meurt après n'avoir présenté aucune hyperthermie. A l'autopsie : pneumonie et péritonite.

Ces diverses expériences démontrent que le virus de Phan-Rang n'était pas un virus pur de peste bovine, car nous savons :

1° Que celui-ci ne tue pas le lapin ;

2° Qu'il est rapidement détruit soit par l'action de la glycérine, soit par la dessiccation.

Il est intéressant de constater que le sérum antipestique préparé avec le virus de Phan-Rang n'a donné que de mauvais résultats : les veaux vaccinés et éprouvés avec le même virus contractaient une maladie presque aussi grave que les témoins.

Il est à noter d'autre part que notre sérum antiseptique était absolument sans action sur la maladie du lapin :

Expérience n° 15. — Un lapin reçoit sous la peau 2 c. c. de sérum antiseptique et 1 c. c. de sang d'un veau de passage (virus de Than-Rang). L'animal meurt, le 7^e jour en même temps qu'un lapin témoin.

M. Carougeau a essayé d'immuniser une vache contre le cocco-bacille. Cette expérience n'a eu aucun succès :

Expérience n° 16. — Une vache reçoit sous la peau un tube de culture sur gélose du cocco-bacille Carougeau-Blin. Elle présente de l'hyperthermie le jour même et le lendemain, puis la température redevient normale.

Au bout de 8 jours, on la réinocule avec la même dose d'une culture de même origine : réaction identique accompagnée d'un peu de diarrhée sanguinolente ; l'animal maigrit.

15 jours plus tard, on opère une 3^e injection, toujours avec un tube de culture sur gélose du cocco-bacille Carougeau-Blin. La vache a, le soir même, 40° de température ; ses selles sont dysentériques et sanguinolentes. La réaction dure 30 heures environ et, par suite, l'animal maigrit de nouveau considérablement.

La vaccination paraît impossible et les inoculations sont suspendues.

Un mois plus tard, la vache est inoculée avec du barbone ; elle meurt en moins de 24 heures.

Cette expérience démontre que le *cocco bacille* Carougeau-Blin ne peut même pas être identifié avec la *Pasteurella* de Lignières. Nous savons en effet que la vaccination contre la *Pasteurella* est facile. MM. Carougeau et Blin n'ont jamais réussi à vacciner contre leur *cocco-bacille*.

MM. Carougeau et Blin ont déduit de cette série de faits, un peu confus, que « la maladie désignée en Indo-Chine sous le nom de peste bovine n'est qu'une septicémie hémorrhagique du groupe des pasteurelloses ». Voici les arguments principaux qu'ils donnent pour appuyer cette thèse¹ :

1. *La maladie est inoculable au lapin.* — Nous venons de voir que cela n'a été démontré que pour le virus de Phan-Rang, qui doit être considéré comme douteux et impur.

2. *La cohabitation est un mode peu sûr de contagion.* — C'est tout à fait inexact. MM. Carré et Fraimbault considéraient plutôt, et avec de nombreuses expériences à l'appui, ce mode d'infection comme le plus certain.

3. *La gravité de l'affection consécutive à l'injection de sang virulent dépend de la quantité de virus injecté ; il faut donner 20 c. c. de sang pour être sûr d'infecter un animal.* — Nous avons vu que, tout au contraire, il semblerait que la maladie est d'autant plus grave que la quantité de sang virulent injectée est moins forte.

4. *L'hyperthermie s'accuse du 2^e au 6^e jour.* — Cela n'est vrai qu'avec le virus impur de Phan-Rang, ou lorsqu'il s'agit du barbone, maladie dont nous nous occuperons plus loin.

5. *Le virus perd sa virulence par des passages successifs. Certaines séries mettent 6 mois à s'éteindre, d'autres 2 mois.* — Nous avons vu plus haut que notre première série de passages était aussi active après 3 ans qu'au premier jour, et que, si elle s'est éteinte, c'est parce que nous n'avions plus à notre disposition, comme animaux d'expérience, en 1901, que des veaux réfractaires à la peste.

1. La pasteurellose bovine en Indo-Chine, prétendue peste bovine par Carougeau et Blin. (*Bulletin de la Société centrale de médecine vétérinaire*, 13 février 1903).

6. Dans la peste bovine, il y a toujours des lésions intenses, et constamment au niveau des muqueuses un processus d'inflammation très vive accompagné d'exsudations croupales et d'ulcérations. — Nous avons vu que cette lésion, fréquente peut-être en Europe, n'a été observée ni par M. Koch au Transvaal, ni par M. Nicolle à Constantinople.

En définitive, il nous paraît évident que, sous le nom de *septicémie hémorrhagique*, MM. Carougeau et Blin ont confondu deux épizooties distinctes l'une de l'autre : la *peste bovine* et le *barbone*.

La base de leur argumentation est un cas particulier, celui du *virus de Phan-Rang*. Ce cas, fort intéressant d'ailleurs, ne doit pas être fréquent, car, malgré toutes nos recherches, nous n'avons pu en retrouver d'analogues depuis plus d'une année.

III

LE BARBONE

Voici, d'après Nocard et Leclainche¹, les signes principaux du barbone :

Le barbone est une maladie contagieuse des buffles et des bœufs, se traduisant par des symptômes fébriles aigus et par des engorgements œdémateux en diverses régions.

Le barbone est dû à un microbe de la classe des coccobacilles : il se présente sous la forme d'une bactérie presque ronde, à pôles plus colorés, avec un espace central difficile à percevoir. La coloration est obtenue avec les couleurs d'aniline ; la bactérie se décolore par le procédé de Gram.

Les cultures s'opèrent dans le bouillon, sur gélatine, et surtout sur agar glyciné.

L'inoculation tue le buffle, le bœuf, le cheval, le porc, le lapin, le cobaye, le rat, la souris, le pigeon, etc.

Symptômes. — Le buffle ou le bœuf atteint se sépare du troupeau et cesse de manger et de ruminer. Il grince des dents, a la tête basse, le regard fixe et immobile. La température oscille entre 40° et 42°. La respiration est accélérée et pénible, les muqueuses sont congestionnées.

Chez un certain nombre de malades, apparaît dans la région

¹ 1. NOCARD et LECLAINCHE, *Maladies microbiennes des animaux*.

de la gorge une tumeur dure, chaude, douloureuse. La respiration est gênée, un jetage muqueux, jaunâtre, s'écoule des narines.

Ces symptômes ont une évolution très rapide; l'animal tombe sur le sol et meurt avec des crampes et des convulsions.

La durée moyenne de l'évolution est de 12 à 24 heures; les animaux résistent rarement pendant 2 à 3 jours; tout à fait exceptionnellement pendant 6 à 8 jours.

Le taux de la mortalité varie entre 70 et 96 0/0.

Lésions. — A l'autopsie, on constate de la péritonite fibrineuse, une tuméfaction des ganglions. Le foie et les reins sont congestionnés; la rate est normale. Les voies respiratoires sont très congestionnées; les poumons sont engorgés de sang et œdématisés.

Les microbes spécifiques sont rencontrés en abondance dans les exsudations et dans le sang.

Présence du barbone en Indo-Chine. — En juillet 1901, M. Schein était envoyé à Saïgon pour pratiquer des vaccinations contre une épizootie qui sévissait alors en Cochinchine. Au cours de sa tournée, à Tay-Ninh, M. Schein remarqua que l'épizootie se manifestait avec un caractère tout particulier. Les animaux frappés mouraient en un temps extrêmement court et présentaient presque toujours une tumeur œdémateuse dans la région du cou. M. Schein pensa de suite au barbone. Il envoya à Nhatrang du sang pris sur un animal mort. Nous avons pu facilement confirmer son diagnostic, et dès lors, nous avons étudié au laboratoire le barbone en même temps que la peste bovine.

MM. Carougeau et Blin¹ ont essayé d'hyperimmuniser des chevaux contre le barbone. Cette opération est délicate, car le cheval est extrêmement sensible au barbone. Des injections répétées de cultures du microbe font maigrir considérablement les chevaux et les affaiblissent beaucoup.

MM. Carougeau et Blin ont cependant réussi à obtenir en petite quantité du sérum de cheval immunisé. Ce sérum a été employé pour quelques essais de vaccination du veau et du bœuf. Pour que ces vaccinations réussissent à coup sûr, il est préférable de mélanger à une dose suffisante de sérum (20 c. c.

1. *Bulletin économique de l'Indo-Chine*. Janvier 1903.

par exemple) une petite quantité de virus actif de barbone (2 c. c. de culture en bouillon peptonisé).

Il convient d'ajouter ici que l'immunité conférée par cette vaccination n'est que relative : son efficacité et sa durée ne sont pas comparables à celles de la vaccination antipestique.

Après le départ de M. Carougeau, M. Schein a repris les expériences de vaccination contre le barbone. Il a renoncé au cheval, comme sujet producteur de sérum, à cause de l'impossibilité de maintenir cet animal en bon état. La sensibilité du cheval au barbone est telle que, même en espaçant les injections et en les réduisant à de très petites doses, le cheval maigrit au point d'être rapidement inutilisable.

Le bœuf ne présente pas ces inconvénients ; en agissant avec prudence, on arrive à obtenir en deux mois des animaux hyper-immunisés, nullement amaigris, et donnant un sérum efficace à la dose de 20 c. c.

Fréquence du barbone en Indo-Chine. — Le barbone est-il aussi répandu en Indo-Chine que la peste bovine ?

Je ne le crois pas ; je ne pense pas notamment que les épizooties de barbone prennent l'extension considérable que l'on observe dans les épizooties de peste bovine.

Certaines observations et des expériences de laboratoire nous laissent croire que le simple contact d'un animal malade avec un animal sain est insuffisant pour causer l'infection. Nous avons observé à plus d'une reprise des cas de barbone isolés au milieu de troupeaux nombreux. — Nous avons pu mettre en contact intime des animaux malades avec des animaux sains, sans parvenir à contaminer ces derniers.

Peut-être est-il nécessaire que le virus soit inoculé par l'intermédiaire de certains insectes : moustiques, taons ; ou bien les animaux s'infectent peut-être aussi en broutant des plantes épineuses souillées par les déjections d'un animal malade ?

Cette question importante est encore à l'étude et sera l'objet d'un prochain mémoire.

Diagnostic différentiel entre la peste bovine et le barbone. — Lorsque le barbone se manifeste à l'état aigu, le diagnostic n'est pas difficile : la tumeur œdémateuse au cou, la marche rapide de la maladie permettent d'établir sans hésitation le diagnostic.

Il y a cependant des cas de barbone qui sont moins aisés à

reconnaître. On a observé des épizooties dans lesquelles la mort ne survient qu'après 8 ou 10 jours et où les symptômes sont à peu près les mêmes que ceux de la peste bovine : larmolement, jetage, salivation, diarrhée. Les lésions à l'autopsie n'ont rien de caractéristique, comme nous l'avons déjà vu.

M. Schein a observé une épizootie semblable à Tientsin en novembre 1900. Il croyait avoir affaire à la peste bovine et avait pratiqué des injections de sérum antipestique; elles furent sans aucun effet. L'épizootie était due, non à la peste bovine, mais au barbone; aussi tous les animaux vaccinés moururent lorsqu'on les inocula avec du sang virulent.

Nous connaissons heureusement un procédé simple qui permet de faire un diagnostic certain et rapide dans les cas douteux. Le lapin, qui est complètement réfractaire à la peste bovine, est, au contraire, extrêmement sensible au barbone : des doses infimes de virus barboneux tuent cet animal en moins de 24 heures.

Dans les épizooties douteuses, on pourra utiliser cette sensibilité toute spéciale des lapins et les inoculer pour assurer le diagnostic.

La peste bovine ne vaccine pas plus contre le barbone que le barbone ne vaccine contre la peste bovine. — MM. Carougeau et Blin ont émis l'idée que le barbone n'est autre chose que la septicémie hémorrhagique (ou pasteurellose bovine) à l'état aigu, tandis que la prétendue peste bovine représenterait la forme chronique de cette maladie.

Ce que nous avons dit plus haut suffirait à réfuter l'opinion de MM. Carougeau et Blin. Nous pouvons encore fournir d'autres arguments d'un ordre différent :

Si le barbone et la peste bovine étaient deux manifestations d'un seul et même virus, il est probable que l'une de ces formes vaccinerait contre l'autre; en d'autres termes, la peste bovine (pasteurellose bovine chronique de MM. Carougeau et Blin) devrait vacciner les animaux contre le barbone (pasteurellose aiguë des mêmes auteurs).

Il n'en est rien, et nous avons de nombreuses expériences qui prouvent qu'un animal rendu réfractaire à la peste bovine par vaccination prendra le barbone mortel aussi facilement qu'un animal neuf.

De même, les animaux vaccinés contre le barbone ne se sont nullement montrés réfractaires à la peste bovine, qui a évolué chez eux avec la même gravité que chez les témoins.

L'expérience n° 16, relatée plus haut, est un nouvel argument en faveur de ma thèse : une vache inoculée à plusieurs reprises avec des cultures de coccobacille Carougeau-Blin, non seulement n'a pas résisté à une inoculation de barbone virulent, mais même n'a présenté aucune tolérance contre le coccobacille, malgré des injections répétées de ce microbe.

Cette expérience nous démontre que le coccobacille Carougeau-Blin qui, suivant ces vétérinaires, était la cause unique de la peste bovine et du barbone, n'a aucune relation avec ces deux maladies.

IV

LE CHARBON

On distingue deux maladies charbonneuses que l'on désigne sous les noms de *charbon bactéridien* et de *charbon symptomatique*.

La présence du charbon symptomatique n'a pas encore été démontrée scientifiquement en Indo-Chine; il nous est permis de supposer, jusqu'à preuve du contraire, que les rares cas de charbon symptomatique signalés jusqu'ici n'étaient que du barbone.

Le charbon bactéridien est caractérisé par le développement, dans le sang et les organes des animaux atteints, d'une bactérie spéciale appelée *bactéridie charbonneuse*. Les moutons sont surtout susceptibles de prendre cette maladie. Les bovidés et les chevaux paraissent être beaucoup moins sensibles.

En 1897, M. Fraimbault a pu constater près de Nhatrang quelques cas de charbon bactéridien. Ces cas s'étaient produits dans un troupeau de bœufs appartenant à des cultivateurs indigènes. Ils sont restés isolés et n'ont jamais pris une allure épidémique. Quelques chevaux du laboratoire sont morts du charbon pour avoir pâturé avec le troupeau de bœufs contaminés. Ces chevaux étaient d'ailleurs des animaux affaiblis par des injections répétées de cultures de peste humaine, donc ils se trouvaient dans un état de réceptivité tout spécial.

Nous n'avons jamais entendu parler, depuis cette époque, de cas de charbon dans la vallée de Nhatrang.

En juin 1902, Blin a constaté la présence de quelques cas isolés de charbon dans la province de Thay-Nguyen et dans le Yen Thé, au Tonkin¹. Des vaccinations charbonneuses ont été dès lors pratiquées en grand dans la région par le service des épizooties : plus de 10.000 vaccinations auraient été pratiquées en 1903.

Nous avons fait à Nhatrang une série de recherches pour déterminer la sensibilité des bovins de l'Indo-Chine au charbon et nous sommes arrivés à cette conclusion singulière que, même en employant des cultures très virulentes, il est extrêmement difficile de donner expérimentalement la maladie charbonneuse mortelle aux bovins.

D'un autre côté, les semences de vaccins charbonneux que nous avons fait venir de Paris, sur la demande du chef du service des épizooties, sont arrivées trop atténuées pour pouvoir être utilisées; et nous avons assisté, en 1903, au singulier spectacle de 10.000 vaccinations charbonneuses faites par le service des épizooties avec de la bactériidie virulente, sans aucun accident².

Ces résultats, fort intéressants d'ailleurs, me portent à croire que l'on s'est peut-être exagéré l'importance du charbon en Indo-Chine. La maladie y existe, cela n'est pas douteux; d'autre part, n'est-il pas à craindre qu'en lui attribuant une importance non justifiée, on ne risque de négliger d'autres épizooties plus redoutables, et qu'on n'ait, un jour, la désagréable surprise de voir les troupeaux vaccinés contre le charbon, décimés par la peste bovine ou le barbone.

V

ÉPIZOOTIES DIVERSES

Surra. — M. Carougeau a étudié en 1902 une maladie des chevaux assez répandue dans certaines régions de l'Indo-Chine et qui se rapproche beaucoup du *Surra* des Indes anglaises.

Dans le sang des animaux atteints, on trouve en grande

1. *Bulletin économique de l'Indo-Chine*. Notes sur des vaccinations charbonneuses, août 1902.

2. *Bulletin économique de l'Indo-Chine*. Rapport sur le charbon bactéridien au Tonkin par Lepinte, Douarche et Bauche.

quantité un protozoaire de la classe des trypanosomes. La maladie dure un mois environ et se termine toujours par la mort. Les symptômes principaux sont de la fièvre, de l'œdème du ventre, une anémie et un amaigrissement profonds.

Nous ne connaissons aucun remède contre le surra.

Fièvre aphteuse. — Cette épizootie existe en Indo-Chine, où elle détermine une mortalité considérable.

Nous avons été, en 1898, visités à Nhatrang par la fièvre aphteuse. La complication dite des « onglons » est très fréquente : par suite des lésions des pieds, les animaux ne peuvent plus se tenir debout; le décubitus prolongé entraîne des troubles de l'appareil digestif, qui peuvent amener la mort.

Tétanos. — Nous avons observé le tétanos chez nos chevaux, à la suite d'injections sous-cutanées, suivies d'abcès, et plus souvent chez les bovidés blessés par le tigre. Nous avons réussi à supprimer complètement cette grave complication en pratiquant, chaque fois que cela paraissait indiqué, des injections de sérum antitétanique aux animaux.

Maladies encore inconnues. — Il y a toute probabilité pour qu'il y ait en Indo-Chine d'autres maladies contagieuses des animaux encore ignorées par nous.

Je rappellerai l'histoire du virus de Phan-Rang, qui reste peu claire.

Tous les propriétaires de troupeaux de bovins ont pu observer, parmi leurs animaux des cas mortels isolés ressemblant à la peste bovine par les symptômes, mais n'en ayant pas la contagiosité. S'agit-il de peste bovine, de barbone, à l'état sporadique ou d'une autre maladie? Nous n'en savons rien.

Beaucoup de points restent encore obscurs dans nos connaissances sur les épizooties de l'Indo-Chine. Il appartient à l'Institut de Nhatrang de faire les recherches nécessaires pour compléter nos connaissances à ce sujet. Le passé, les traditions de ce laboratoire, ses relations intimes avec l'Institut Pasteur de Paris, l'ont préparé à cette tâche.

Je souhaite que, dès que le personnel du laboratoire sera suffisamment nombreux, un de nos bactériologistes puisse constamment être envoyé en mission partout où sévira une épizootie. Nous pourrions ainsi contrôler nos expériences anciennes et acquérir des connaissances nouvelles.

VI

CONCLUSIONS

Nous croyons avoir démontré dans ce mémoire les faits suivants :

1. La peste bovine existe en Indo-Chine à l'état endémique; cette épizootie est la cause principale de la mortalité des bovidés.

2. On a confondu sous le nom de *septicémie hémorrhagique* deux maladies absolument distinctes : la *peste bovine* et le *barbone*.

3. Le barbone et le charbon bactérien ne paraissent pas avoir l'importance et l'extension de la peste bovine en Indo-Chine.

Il me semble résulter de ces constatations que la loi sanitaire de 1881 ne saurait être appliquée dans toute sa rigueur en Indo-Chine.

Cette loi visait, en ce qui concerne la peste bovine, une maladie étrangère au territoire français, importée accidentellement, et dont le législateur a voulu débarrasser à tout prix le pays; de là les mesures draconiennes prises contre la peste bovine en France, telles que l'abatage en masse des troupeaux atteints et les indemnités payées aux propriétaires (*pour les animaux abattus seulement*).

La situation se présente en Indo-Chine sous un tout autre aspect : la peste bovine est endémique; nous ignorons encore la façon dont les épizooties locales prennent naissance; donc, d'ici longtemps, nous ne pouvons songer à débarrasser définitivement l'Indo-Chine de ce fléau.

Il y aurait lieu, me semble-t-il, de modifier la loi sanitaire de 1881 pour l'Indo-Chine en ce qu'elle a de trop rigoureux, et de la compléter par des mesures résultant de nos connaissances nouvelles.

L'abatage des troupeaux contaminés me paraît être une mesure excessive et inutile; il y a dans les troupeaux infectés une certaine proportion d'animaux qui résistent; ces animaux ont acquis l'immunité contre la peste bovine, leur destruction serait donc à tous points de vue regrettable.

Il est à souhaiter que les vaccinations antipestiques soient placées au premier rang des mesures nouvelles à prendre. Ces

vaccinations ont fait leurs preuves; elles doivent aujourd'hui entrer dans la pratique ¹.

J'estime que les colons et les propriétaires de bestiaux devront compter plus sur eux-mêmes, pour assurer cette vaccination, que sur le service des épizooties.

Je n'entends par là faire aucune critique désobligeante de ce service; mais quels que soient le zèle et le dévouement des vétérinaires inspecteurs des épizooties, ces fonctionnaires trop peu nombreux, mal secondés par un personnel indigène sans instruction pratique, risquent le plus souvent d'arriver trop tard et de se trouver désarmés devant l'extension du mal. Nous savons en effet que la mortalité atteint rapidement des proportions énormes dans les troupeaux atteints de peste bovine. La difficulté des communications fera perdre un temps précieux, pendant lequel presque tous les animaux du troupeau infecté seront contaminés et voués à la mort.

Il serait donc utile que dans chaque province, chez chaque colon même, au besoin, il y eût des dépôts de sérum antipestique qui permettraient de parer aux premiers besoins.

Alors pourrait intervenir utilement le vétérinaire, ou au besoin des vaccinateurs indigènes bien dressés, qui, s'il était nécessaire, pourraient préparer sur place, d'après nos méthodes et au moyen des animaux du troupeau infecté, un supplément de sérum. La vaccination des bestiaux de toute la région serait ainsi assurée à peu de frais.

Nous avons salué avec joie la création toute récente d'une société d'assurance mutuelle agricole, dirigée par M. Fort. Cette société a plus d'intérêt que quiconque ce soit à combattre la mortalité des bestiaux. Nous avons constaté déjà l'initiative hardie, du Directeur de la société, qui a bien voulu envoyer à Nhatrang un certain nombre d'indigènes tonkinois dans le but d'en faire des vaccinateurs praticiens des épizooties pour les troupeaux assurés.

Il est évident que la vaccination des troupeaux infectés ne devra pas empêcher les services des épizooties de prendre des mesures d'isolement et de désinfection, dont personne ne contestera la nécessité.

1. L'Institut Pasteur de Nhatrang est aujourd'hui en mesure de préparer 2,000 doses de sérum antipestique par mois.

Nous pouvons espérer que si chacun contribue pour sa part à combattre le mal : l'Institut de Nhatrang en préparant les serums et en continuant ses études ; les colons et la Mutuelle agricole en assurant la vaccinations des troupeaux ; le Service des épizooties en prenant part à ces vaccinations et en assurant les mesures générales d'isolement et de désinfection, nous verrons peu à peu décroître la mortalité des bestiaux, pour le plus grand avantage de tous et pour la prospérité de l'agriculture et de l'élevage en Indo-Chine.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TÉTANOS DIT MÉDICAL OU SPONTANÉ INFLUENCE DE LA CHALEUR

PAR M. H. VINCENT

Médecin-major de 1^{re} classe, Professeur au Val-de-Grâce.

(Travail du Laboratoire de Bactériologie du Val-de-Grâce.)

I

Les recherches expérimentales qui ont été entreprises par M. Vaillard et nous-même, en vue d'élucider la pathogénie du tétanos, ont démontré que le microbe de cette maladie est inapte à végéter dans l'organisme vivant, s'il n'est secondé par diverses influences favorisantes telles que : associations bactériennes, action de poisons chimiques ou microbiens, altération mécanique des tissus, hémorragie, etc. Ces conditions annihilent ou retardent l'immigration phagocytaire et la réaction cellulaire défensive au foyer infecté. Elles permettent la multiplication locale, si restreinte qu'elle soit, du bacille de Nicolaïer, et telle est l'activité de la toxine tétanique, que la quantité impondérable qui en est secrétée en ce point, suffit à empoisonner le système nerveux et à déterminer la mort.

Il y a, peut-être, lieu de se demander si toutes les circonstances adjuvantes qui régissent l'infection tétanique, nous sont bien connues et si, à côté des précédentes qui sont d'importance capitale, il n'en est pas d'autres capables, à leur tour, d'exercer le même rôle. L'histoire médicale du tétanos renferme, en effet, un grand nombre de faits d'observation dont l'étiologie est demeurée très obscure. Aucun traumatisme, aucune plaie, n'ont paru présider au développement de la maladie : de là, le nom de *tétanos idiopathique, essentiel, spontané*, etc., donné improprement à cette variété de l'affection.

Or, la spontanéité du tétanos ne saurait être admise aujour-

d'hui. L'éclosion de cette maladie exige, d'une part, la pénétration évidente ou cryptogénétique du bacille — d'habitude sous sa forme sporulée — et, d'autre part, la fructification de ce microbe sous l'influence de quelque cause seconde ou favorisante.

De ce que l'une ou l'autre de ces causes adjuvantes, mais indispensables, nous échappent parfois, il serait imprudent de conclure qu'elles n'existent pas et que le tétanos *dit* idiopathique se réclame d'une pathogénie différente.

Pour éclaircir les conditions qui président à l'apparition de cette variété clinique du tétanos, on ne peut tirer profit des cas observés chez l'homme. L'examen attentif du malade, la recherche du foyer initial de culture du bacille demeurent presque toujours infructueux. Chez un homme atteint de tétanos primitif, que j'ai observé en 1892, et qui succomba à la forme suraiguë de cette affection, l'enquête aussi bien que l'examen bactériologique sont restés sans résultat.

Le seul renseignement important qui me fut donné, c'est que cet homme avait fait, 6 ou 7 jours avant le début de son tétanos, une marche en plein soleil et par une forte chaleur. A son retour, il avait eu de la fièvre, de l'insomnie, une céphalée violente, en un mot, tous les symptômes d'une insolation.

Examiné avec soin, ce malade ne présentait que quelques traces cicatrisées d'excoriations insignifiantes. La voie de pénétration du bacille, comme il arrive si souvent, est demeurée inconnue.

Quelle avait été la cause favorisante de l'infection ? Fallait-il incriminer le coup de chaleur et l'élévation thermique qu'il détermine ? La pathologie humaine ne permettait pas d'approfondir aisément ce problème : il pouvait y avoir quelque intérêt à en aborder l'étude au point de vue expérimental. Tel est l'objet de ce travail.

II

De nombreuses observations ont démontré l'influence pernicieuse que possède la chaleur sur l'apparition, chez l'homme, de certaines infections telles que la fièvre typhoïde, et sur la gravité particulière que ce facteur imprime à la maladie.

Expérimentalement, la grenouille, réfractaire au charbon, le

gros lézard, indifférent à l'inoculation du bacille de la tuberculose aviaire, succombent aux progrès de ces infections si on les fait vivre dans une atmosphère de 25 à 30°.

Lannelongue, Achard et Gaillard ont constaté que l'exposition à l'étuve accélère l'évolution de la tuberculose chez les lapins inoculés avec le bacille de Koch.

L'infection tétanique de la grenouille peut être rendue possible par une cause semblable.

L'insolation, la chaleur provoquent, en effet, chez les animaux, des phénomènes pathologiques qui rappellent entièrement ceux que l'on observe chez l'homme.

Un chien, un lapin, un cobaye, immobilisés et exposés à l'action directe des rayons du soleil, ne tardent pas à présenter une augmentation progressive de leur température propre. Ils meurent en 3 ou 4 heures, dans le coma, après avoir manifesté une dyspnée intense, de l'agitation, des convulsions.

Leur température agonique atteint 43°, 44° et davantage.

On peut aussi facilement observer les mêmes symptômes en mettant l'animal dans une étuve dont la température n'a pas besoin d'être très élevée (38 à 42°)¹.

Si l'on veut étudier certaines des conséquences qui résultent ultérieurement de cet échauffement artificiel, il faut arrêter l'expérience au moment où la température des animaux atteint 42°,5; au delà de ce chiffre, les animaux meurent, tantôt en 24 heures, tantôt au bout de quelques jours, et dans un état cachectique.

Nos expériences ont été pratiquées sur le cobaye, le lapin, le rat blanc et la souris. L'animal de choix pour cette étude est le cobaye. Le lapin n'est pas favorable parce qu'il est beaucoup moins sensible au tétanos et que, ainsi qu'on le montrera dans des recherches prochaines, beaucoup de conditions favorisantes de l'infection tétanique, très puissantes chez les autres animaux, restent sans effet sur lui.

On prend un cobaye vigoureux et on lui injecte, sous la peau, un cinquième de c. c. de culture tétanique sporulée, débarrassée de sa toxine par le chauffage à 85° pendant 3 heures. On place

1. H. VINCENT, *Recherches expérimentales sur l'Hyperthermie*. Paris, O. DOIN, 1887.

ensuite cet animal dans l'étuve à 40°; sa température est prise toutes les demi-heures.

Un cobaye témoin ayant reçu la même dose de culture, est laissé dans sa cage.

Lorsque la température du premier cobaye a atteint 42° à 42°,5, l'animal est retiré de l'étuve. On constate qu'il n'est nullement affaibli; son état paraît normal. L'hyperthermie décroît en 1 heure à 3 heures.

Or, tandis que chez le cobaye témoin on n'observe pas de tétanos, au contraire, chez le cobaye surchauffé apparaissent, après 2 ou 3 jours, les premiers signes de tétanos. D'ordinaire il s'agit d'une pleurosthotonos qui cède la place, au bout de 3 ou 4 heures, parfois avant, à une raideur généralisée. A partir de ce moment, les symptômes sont symétriques et la marche du tétanos est suraiguë, *presque foudroyante*. Certains animaux ont eu un tétanos généralisé d'emblée, et telle est la rapidité de l'intoxication, que l'un est mort 11 heures, l'autre 9 heures après le début des accidents.

La symptomatologie de ces cas mérite d'être relevée, car elle est assez spéciale. L'animal atteint est agité d'un tremblement généralisé vibratoire. Lorsqu'on le saisit et qu'on le laisse retomber sur ses pattes, il rebondit. Tantôt alors il réussit à marcher les membres raides et écartés, la tête relevée, tantôt il est pris de crises convulsives toniques avec tremblement, suivies d'une période d'asphyxie et d'inertie complète. La mort arrive dans l'une de ces crises. La température de l'animal est abaissée; elle est, en moyenne, de 36°.

L'élévation thermique accélère également la marche du tétanos déjà déclaré. Lorsqu'on soumet un cobaye atteint de tétanos léger, à évolution chronique et curable, à l'action de l'étuve jusqu'à ce que sa température atteigne 42°, la marche du tétanos s'en trouve brusquement aggravée, et l'animal meurt en 12 heures à 24 heures.

On peut constater, en résumé, que l'ensemble des symptômes offerts par les animaux inoculés avec le tétanos et soumis aussitôt après à l'action de la chaleur, se rapproche singulièrement de ceux que l'on observe dans le tétanos splanchnique dont Binot a donné la description.

Le fait paraîtra d'autant plus remarquable que les cobayes chez lesquels j'ai fait ces expériences ont toujours reçu la culture sous la peau. Il est donc à présumer déjà que l'hyperthermie réalise des conditions d'infection analogues à celle du tétanos splanchnique, c'est-à-dire une infection viscérale. C'est un point sur lequel je vais revenir bientôt.

Le tétanos aigu et généralisé n'exige pas, pour se produire, que l'inoculation ait été faite en même temps que la mise à l'étuve. Le résultat est aussi marqué si l'inoculation a été faite 1, 2, 3, 4 jours auparavant. Toutefois, si l'on attend davantage, la marche du tétanos se ressent de la durée de l'intervalle qui sépare la date de l'infection tétanique de celle de l'hyperthermie expérimentale. Plus cette période est brève, plus le tétanos est aigu. Plus elle est prolongée, plus les symptômes de toxi-infection s'atténuent. La durée de l'aptitude à l'infectiosité peut parfois, quoique exceptionnellement, se prolonger, chez le cobaye, pendant 30, 40, 60 jours. En d'autres termes, le bacille tétanique, inséré à l'état sporulé sous la peau du cobaye, peut se conserver, à l'état de microbisme latent, pendant les périodes indiquées. Chez un cobaye, le tétanos est apparu au 5^e jour et a été mortel, bien que l'injection des spores ait été faite 48 jours auparavant. Un cobaye chauffé a présenté un peu de raideur tétanique 60 jours après l'injection des spores sans toxine, 9 jours après avoir été mis ensuite à l'étuve.

Ces faits sont évidemment applicables à la pathologie humaine et ils permettent d'expliquer qu'on ne puisse si souvent découvrir la porte d'entrée du bacille par une plaie, depuis longtemps cicatrisée.

Il importe, cependant, de faire remarquer que si la période de vie latente des spores peut être très prolongée, elle est très variable aussi suivant l'animal. Certains cobayes inoculés 30 et même 45 jours auparavant, et soumis à l'action de l'étuve ou à celle du soleil, n'ont pas présenté le plus léger signe de tétanos. D'autres n'ont eu qu'une raideur minime et éphémère.

Quelle que soit l'acuité des symptômes et celle de leur marche, parfois foudroyante, il existe toujours une phase d'incubation de 2 à 3 jours, en moyenne. Même dans les cas où l'animal va être emporté en quelques heures, il reste, en appa-

rence, très bien portant pendant la période prétéanique. Cette incubation, à peu près fixe dans les formes graves, plus prolongée dans les formes subaiguës ou chroniques du tétanos expérimental, correspond au temps nécessaire pour que le bacille ait eu le temps de se multiplier et de sécréter sa toxine.

L'autopsie des animaux ayant succombé à la forme suraiguë, ne montre aucune lésion locale. Les viscères sont normaux. Cependant le foie a paru plus friable. La rate n'est pas tuméfiée. Le sang est normal; l'examen microscopique y montre de très rares leucocytes, presque tous appartenant aux polynucléaires pseudo-éosinophiles.

Le système nerveux paraît sain.

Si les lésions d'autopsie sont, comme d'ordinaire, peu appréciables, l'examen bactériologique a, par contre, révélé des faits dignes d'être notés.

Dans les cas de tétanos ordinaire, d'origine traumatique, même dans ceux qui ont entraîné la mort à brève échéance, les prélèvements ne fournissent le bacille de Nicolaïer qu'au seul point inoculé. Même lorsqu'on ensemence de grandes quantités de sang, de foie, de rate, etc., le milieu nutritif reste stérile. Ce n'est qu'exceptionnellement qu'un ensemencement copieux de tissu cérébral (presque tout le cerveau) a pu donner lieu à une culture¹.

Le tétanos est, en effet, le type des infections locales.

Ainsi qu'on vient de le voir, la végétation bactérienne paraît être beaucoup plus diffuse chez les animaux dont on a élevé artificiellement la température pendant quelques heures. L'influence de la chaleur et l'hyperthermie peuvent modifier entièrement les conditions pathogéniques habituelles du tétanos et créer un état de réceptivité tel que le bacille se généralise dans toute l'économie de l'animal infecté.

Chez les cobayes ayant, en effet, succombé à la forme suraiguë du tétanos, tous les tissus (rate, foie, moelle osseuse, tissu nerveux) ensemencés en très petite quantité, ont régulièrement donné, par la culture, le bacille de Nicolaïer. Le sang

1. L. VAILLARD et H. VINCENT, Contribution à l'étude du tétanos, *Annales de l'Institut Pasteur*, 23 janvier 1891.

lui-même, ensemencé à la dose de une à quatre gouttes, a fourni des cultures positives. Les frottis de rate et surtout de foie ont montré, à l'examen microscopique, des bacilles très nets.

Il semble donc résulter de ces recherches que, parmi les diverses conditions qui favorisent le développement du tétanos, il n'en est pas de plus énergiques que la chaleur.

L'élévation de la température agit-elle sur le microbe pour lui communiquer une virulence particulière, ou bien sur l'organisme inoculé dont elle atténuerait le degré de résistance?

La première hypothèse paraît bien peu vraisemblable, non seulement parce que l'hyperthermie des animaux n'est que de courte durée, mais encore, et surtout, parce qu'il n'est pas habituel qu'un microbe pathogène voie grandir son activité lorsqu'il est cultivé à une température élevée telle que 42°. J'ai, du reste, essayé de cultiver le bacille à cette température : la culture a été à peu près nulle.

On est donc autorisé à conclure que la fièvre expérimentale et la chaleur exercent leurs effets, non sur le microbe pathogène, mais sur l'organisme, non sur la graine, mais sur le terrain. Elle annihile à un tel degré les forces de résistance de l'individu, qu'une maladie d'intoxication, telle que le tétanos, à foyer d'évolution exclusivement local, peut devenir une maladie générale, une sorte de *septicémie tétanique*.

De là les caractères cliniques de l'affection qui rappellent ceux du tétanos splachnique. De là, encore, l'acuité extraordinaire des symptômes observés. Présent dans tous les viscères et le système nerveux, le bacille du tétanos déverse simultanément dans tout l'organisme une abondante quantité de toxine qui foudroie l'animal parfois en quelques heures, ainsi qu'on l'a vu.

On a signalé parfois, dans quelques maladies d'intoxication telles que la diphtérie, la diffusion du microbe dans les viscères. Cette généralisation est toujours favorisée par quelque cause adjuvante telle que les associations microbiennes. Mais jamais pareille constatation n'avait été faite pour le tétanos. L'hyperthermie a donc la propriété de transformer, en quelque sorte, l'animal en un milieu inerte où le bacille de Nicolaïer, d'ordi-

naire si peu adapté à la végétation *in vivo*, peut se multiplier sans rencontrer de résistance. Il nous faut, en conséquence, essayer d'étudier le mécanisme intime qui préside à cette réceptivité si particulière et qui détermine un état infectieux si anormal.

III

Dans les recherches que nous avons faites, M. Vaillard et moi¹, touchant la pathogénie de l'infection tétanique, nous avons montré que le part considérable revient au processus leucocytaire dans la défense de l'organisme contre les spores tétaniques. Ces spores, débarrassées de leur toxine par le chauffage et insérées sous la peau, sont très rapidement englobées par un grand nombre de cellules polynucléaires; certaines de ces cellules renferment jusqu'à 30 spores. Après six heures, il ne reste presque plus de spores libres. Beaucoup d'entre elles, attaquées par les sucs cellulaires, ont diminué de volume, restent pâles et se colorent peu ou point par la méthode de Ziehl. Après 18 à 24 heures, il devient impossible de retrouver les spores au point lésé.

La phagocytose exerce, en effet, un rôle capital dans la protection contre le microbe du tétanos. Immobilisées ou, en partie, digérées par les phagocytes, ces spores ont perdu momentanément leur aptitude à se développer et à cultiver dans l'organisme.

Il est donc vraisemblable que, dans les expériences mentionnées ci-dessus, la chaleur à laquelle sont soumis les animaux doit avoir pour effet de neutraliser les forces vives défensives de l'organisme et de paralyser l'influence protectrice des phagocytes.

En vue de vérifier l'exactitude de cette proposition, j'ai recherché quels sont les effets déterminés par la chaleur sur les leucocytes, dans le sang des animaux.

A cet effet, un certain nombre de cobayes sains, n'ayant pas mangé depuis 24 heures, afin d'éviter l'influence de la leucocytose alimentaire, ont été mis dans l'étuve à 40°.

Leur température était fréquemment prise. A chaque éléva-

1. VAILLARD et VINCENT, *loc. cit.*

tion notable de celle-ci, on pratiquait la numération des leucocytes, leur détermination qualitative et l'étude de leurs altéra-

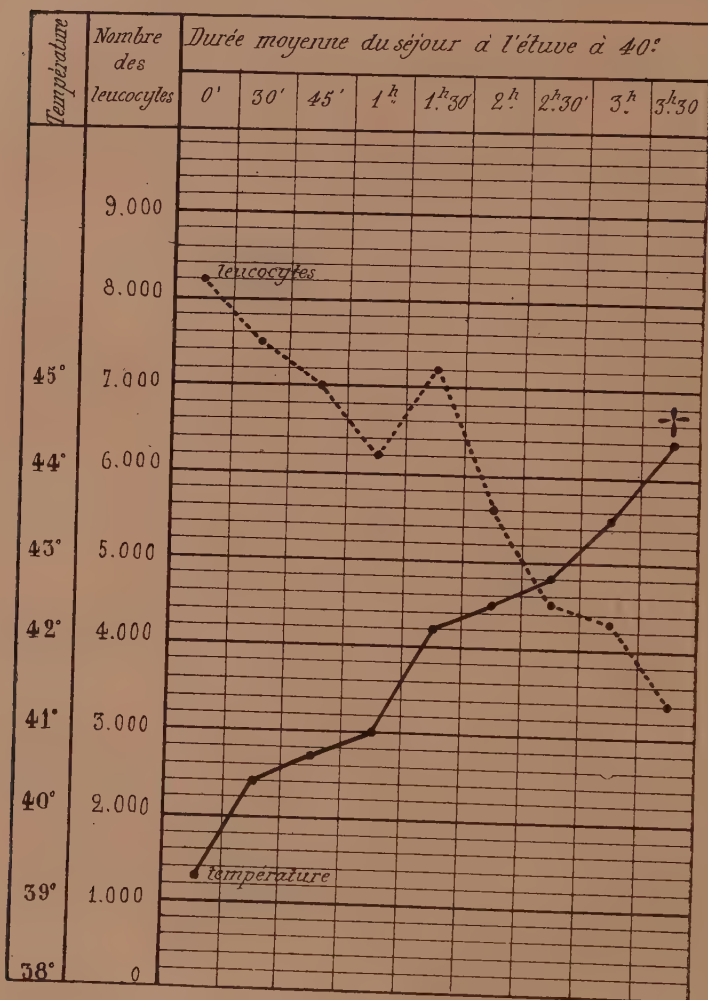


Fig. 1 — Modifications de l'équilibre leucocytaire chez les animaux soumis à la chaleur (Hypoleucocytose thermique).

tions histologiques, s'il s'en présentait. Cette recherche a été faite un grand nombre de fois, soit chez le lapin, soit chez le cobaye. Elle a donné, d'ailleurs, chez l'un et l'autre, des résultats semblables

On observe, chez les animaux ainsi surchauffés, des modifications quantitatives et qualitatives des cellules blanches du sang.

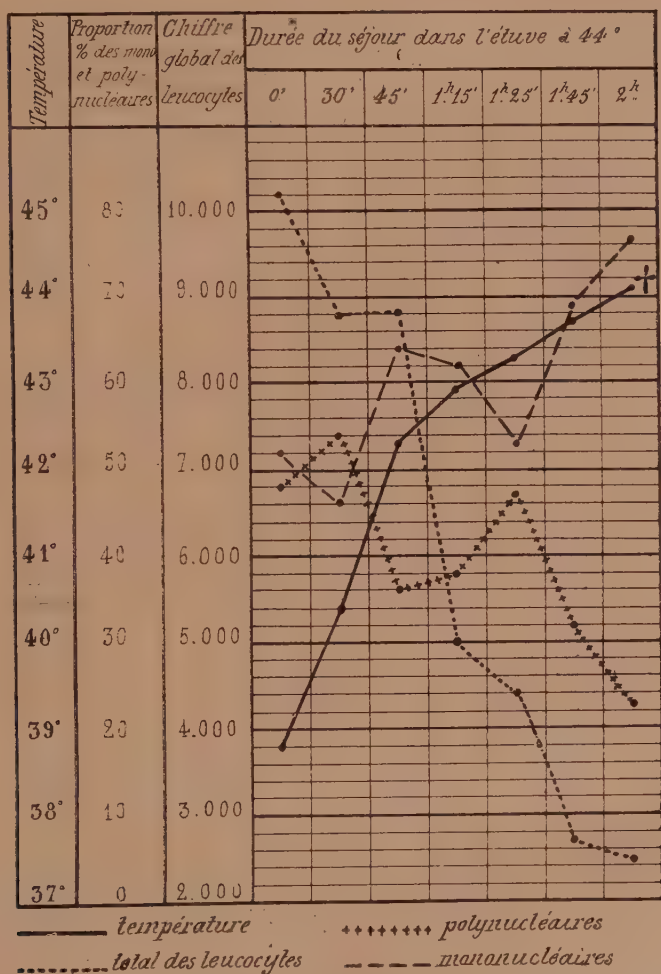


Fig. 2 — Modifications qualitatives des leucocytes mono et polynucléaires en fonction de la température de l'animal. (Hypopolynucléose.)

1° *Modifications numériques des leucocytes.* — Le fait dominant, c'est la diminution progressive du nombre des leucocytes contenus dans le sang, à mesure que la T propre des animaux s'élève. Il y a eu, constamment, relation inverse entre le degré

thermique et la proportion numérique des leucocytes du sang.

Le graphique ci-joint reproduit la moyenne des numérations leucocytaires chez 3 cobayes, pris au hasard, avec indication corrélatrice de la T de l'animal (*fig. 1*).

Le chiffre des leucocytes s'abaisse dès le début de l'expérience, et dès que la T. de l'animal commence à s'élever. La diminution est progressive. Toutefois, lorsque la T de l'animal atteint le voisinage de 42°, il existe presque toujours une élévation fugace du taux des leucocytes qui tend à ramener leur nombre auprès de la normale (*Voir la figure 1*). Cette réaction est parfois très accentuée. Si l'animal est retiré de l'étuve à ce moment, il se rétablit presque aussitôt et le nombre de ses leucocytes se relève au bout de 4 à 8 heures, dépassant même le chiffre initial.

S'il est laissé à l'étuve, le nombre des leucocytes décroît ensuite régulièrement. Au moment de la mort, il n'est pas rare de trouver, au lieu de 8,000 à 10.000 leucocytes, chiffre de l'état normal, 3,000 et même 2,000 leucocytes. Un de ces animaux en présentait 1,820 seulement¹.

2°. *Modifications qualitatives des éléments leucocytaires.* — Il existe, chez les animaux surchauffés, des différences assez notables, d'un animal à l'autre, dans la composition des éléments leucocytaires du sang. Chez les uns, et c'est le plus grand nombre, la diminution des leucocytes a porté plus spécialement sur les cellules polynucléaires. Chez les autres, elle s'est effectuée surtout aux dépens des éléments mononucléaires. Ces différences ont paru être en rapport avec le degré et la durée de la résistance des animaux à l'influence de la chaleur. Les animaux qui résistent peu à l'action de l'étuve, et chez lesquels les symptômes de torpeur sont précoces, montrent surtout une diminution des polynucléaires, alors que les lymphocytes ne paraissent subir qu'une faible modification proportionnelle de leur nombre : ce sont ces animaux qui présentent plus tard la forme foudroyante du tétanos. Au contraire, chez les cobayes qui ont résisté plus énergiquement et plus longtemps, et chez lesquels la mort a été plus lente, le taux de la mononucléose a été trouvé abaissé et les polynucléaires ont été, par rapport

1. Il serait intéressant d'étudier ces modifications leucocytaires quantitatives et qualitatives, chez l'homme atteint d'insolation ou de coup de chaleur.

aux mononucléaires, plus nombreux qu'à l'état normal. Il ne s'agit, bien entendu, que d'une augmentation *relative* de ces derniers, puisque le chiffre global des leucocytes décroît toujours dans l'hyperthermie (*fig. 2*).

J'ai signalé précédemment une augmentation momentanée dans la proportion totale des leucocytes au moment où la T de l'animal atteint 42° environ. Ce relèvement du nombre des leucocytes est dû à l'augmentation de toutes les variétés de leucocytes, lymphocytes et polynucléaires pseudo-éosinophiles. Il traduit bien certainement une réaction défensive. L'augmentation des polynucléaires ne coïncide pas toujours avec celle des lymphocytes.

Quelles que soient les variations observées dans l'équilibre leucocytaire, il est deux sortes d'éléments qui disparaissent à peu près entièrement : ce sont les grandes cellules mononucléaires et les éosinophiles. Pendant la première partie de l'expérience, c'est-à-dire jusqu'au moment de l'augmentation critique du chiffre des leucocytes, leur nombre, qui n'est jamais bien élevé, reste stationnaire. Pendant la seconde partie, le chiffre des grands mononucléaires diminue avec rapidité ; les cellules éosinophiles (1 à 1,5 0/0) disparaissent d'une manière semblable.

3° *Altérations histologiques des leucocytes.* — Que deviennent les cellules lymphatiques ayant ainsi disparu du sang ? Sont-elles emmagasinées dans les viscères ou les organes lymphoïdes ? Sont-elles détruites ? Il semble que cette dernière hypothèse soit la plus acceptable. Le sang du cœur ponctionné pendant la vie ou aussitôt après la mort, manifeste la même hypoleucocytose que le sang des vaisseaux périphériques. D'autre part, on peut observer des lésions assez prononcées des leucocytes.

Dès que la température de l'animal a dépassé 42°,5, on assiste à la cytolyse des leucocytes qui débute par le gonflement du plasma et du noyau des grands mononucléaires et des polynucléaires. Plus tard, le noyau de ces cellules est disloqué, diffusé ; sa chromatine s'est dissoute partiellement ou morcelée dans le protoplasma de la cellule. Il devient, dès lors, difficile de reconnaître la nature des cellules ainsi altérées.

Dans les cellules éosinophiles, les globules de même nature

sont, en partie, fusionnés, effacés, irréguliers. Quelques-uns sont incolores et paraissent comme vidés.

Les globules sanguins n'ont jamais montré de lésions.

En résumé, chez les animaux surchauffés et dès que leur température atteint $42^{\circ},5$ à 43° , on constate une leucolyse qui porte plus spécialement sur les cellules phagocytaires : cellules polynucléaires et grands mononucléaires, microphages et macrophages.

Le déficit leucocytaire et la diminution des phagocytes peuvent donner l'explication de la défaillance de l'organisme en face de l'invasion microbienne. Désorganisées ou surprises par l'hyperthermie, les cellules polynucléaires, qui entrent particulièrement en jeu dans l'absorption et la digestion des spores tétaniques, abandonnent ces dernières et la pullulation du microbe dans tous les points de l'organisme devient ainsi possible¹.

La cytolyse des cellules sporifères livre l'organisme sans défense à l'invasion du bacille du tétanos. Délivrées de l'obstacle qui les immobilisait, les spores ne tardent pas à germer silencieusement jusqu'au moment où leurs sécrétions viennent imprégner le système nerveux. La dissémination des spores dans tous les tissus et tous les viscères, dans le sang lui-même (bien que les spores n'y puissent germer en raison de la présence de l'oxygène), explique à la fois la rapidité foudroyante des symptômes tétaniques et leur généralisation d'emblée, enfin les caractères séméiologiques de l'affection, absolument analogues à ceux du tétanos splanchnique.

IV

Il y a lieu, maintenant, de se demander si les conclusions qui découlent de ces recherches expérimentales ne sont pas également applicables à l'homme. La chaleur, l'insolation, sont-elles susceptibles de favoriser l'infection tétanique chez l'homme, au même titre que chez certains animaux, tels que le cobaye ? Question d'un certain intérêt car, s'il en est ainsi, nous connaissons l'une des causes qui peuvent déterminer le tétanos dit idiopathi-

1. C'est certainement la même cause qui permet d'expliquer la présence des bactéries venues de l'intestin dans tous les viscères des animaux, pendant la période agonique. De là, aussi, la putréfaction précoce de leurs cadavres.

que, et il sera possible d'en prévenir les effets si redoutables.

Or, il paraît hors de doute que l'influence prolongée de la chaleur, celle du soleil, de ses radiations calorifiques et chimiques, interviennent dans la pathogénie de certains cas de tétanos, chez l'homme. L'histoire médicale du tétanos fournit, en effet, à cet égard, des renseignements de grande valeur. Les climats chauds et tropicaux sont signalés depuis longtemps comme particulièrement féconds en cas de tétanos. Heyfelder, Morehead, Bajon, F. Raymond, Emery-Desbrousses, L. Vincent et Burot, etc., ont mentionné cette fréquence anormale du tétanos à la Guyane, dans les Indes, en Afrique, notamment à Madagascar, etc... C'est surtout en été qu'on l'y observe. Le « tétanos des pays chauds », comme il a été appelé, est non seulement plus commun, mais encore plus rapidement mortel que dans les pays tempérés.

« Dans les pays chauds, dit Burot, le tétanos revêt une forme presque foudroyante, puisqu'il tue ordinairement en moins de 24 heures ¹ ».

Pendant les guerres, Larrey, Thierry ont signalé la coïncidence de chaleurs très fortes avec les épidémies de tétanos. « En Espagne, dit Fournier-Pescay, plusieurs fois après avoir fait route pendant toute une journée, par l'ardeur d'un soleil brûlant, sur un sol incandescent... plusieurs de nos hommes étaient pris, le lendemain, de tétanos *universel* ². »

D'autres auteurs ont aussi décrit des exemples de tétanos consécutif à une insolation. J. More a publié le cas d'un agriculteur ayant travaillé dans les champs, au mois de juillet, par une chaleur intense. Il eut, à la suite, une prostration profonde et un grave malaise. Peu de jours après, il offrait les premiers signes d'un tétanos mortel. Il n'avait eu aucune plaie, aucune piqure ³.

J. Benton a rapporté un cas qui se rapproche du précédent ⁴.

Chez le malade que j'ai moi-même observé, et dont j'ai fait mention au début de ce travail, je n'ai pu découvrir d'autre cause favorisante de son tétanos qu'un coup de chaleur.

Il suffira, sans nul doute, que l'attention soit appelée sur la complicité possible de cette cause adjuvante, pour qu'un certain

1. Burot, *Bulletin de l'Académie de médecine*, 2 février 1897, p. 126.

2. Cité par CHAILLOUS. *Thèse de Paris*, 1899.

3. J. MORE, Tetanus following sunstroke, *The Lancet*, 16 septembre 1876, p. 395.

4. BENTON, A case of idiopathic tetanus, *Ibid.*, 11 novembre 1896, p. 682.

nombre d'autres cas de tétanos, en apparence spontanés, puissent désormais lui être rattachés.

En tout état de cause, il paraît utile d'injecter préventivement du sérum antitétanique aux sujets exposés à une insolation ou à un coup de chaleur, lorsque ces malades ont eu antérieurement des plaies ou des traumatismes ouverts qui aient pu donner passage au bacille de Nicolaïer. C'est surtout dans les pays chauds que cette mesure prophylactique pourra rendre de grands services.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Des lésions syphilitiques observées chez les singes anthropoïdes

PAR ARNAL ET PAUL SALMON

Avec la planche IV.

(Travail du laboratoire de M. Metchnikoff.)

I

Cette étude constitue une annexe au mémoire de MM. Metchnikoff et Roux paru dans ces *Annales* en décembre 1903 sous le titre : *Études expérimentales sur la syphilis.*

Nous avons eu comme matériaux d'études : 1° un chancre induré et des syphilides secondaires, provenant d'un chimpanzé femelle; — 2° un chancre induré pris sur un chimpanzé mâle.

II

Le chancre du chimpanzé femelle datait de 79 jours — Siégeant sur le prépuce clitoridien et en contact avec le sol souillé d'impureté; il présentait les signes d'une infection secondaire surajoutée. A la surface, l'épiderme a disparu par places, remplacé par un tissu conjonctif cicatriciel, formé de faisceaux parallèles enfermant des cellules conjonctives, des cellules mononucléaires à noyau rond, et tout près de la superficie des polynucléaires

En résumé, la lésion n'est pas nettement spécifique. C'est un chancre en voie de guérison, et infecté secondairement.

III

Au moment de la mort de l'animal, en même temps que le chancre de la vulve existaient sur divers points de la peau des papules, syphilides secondaires datant de 49 jours au plus. Au niveau de ces lésions, la couche épithéliale est très amincie. Au-dessous, le tissu cellulaire est parsemé de cellules

rondes, mononucléaires, à noyau peu coloré ; l'inflammation semble en voie de régression, prouvée par la prolifération du tissu conjonctif et la rareté relative des mononucléaires dans la région immédiatement sous-épithéliale. A la partie profonde du derme, les petits vaisseaux sont entourés de ces cellules mononucléaires, abondantes. On ne voit pas de cellules géantes, mais des mastzellen. On peut admettre que les syphilitides sont en voie d'effacement, de disparition.

IV

Plus importantes et plus caractéristiques sont les observations faites sur le chancre de la cuisse du chimpanzé mâle. Il s'agissait d'un ulcère primitif de 45 jours, en voie de guérison. L'épiderme est conservé sans solution de continuité. Il est très aminci au centre de la lésion et hypertrophié sur les côtés. Dans le tissu dermique s'enfoncent des bourgeons malpighiens avec nombreuses ramifications ; ces bourgeons épidermiques sont rétrécis à leur partie superficielle et comme étranglés.

Le tissu cellulaire du derme a disparu, transformé en œdème séreux, contenant un réseau de fibrine, et une très grande quantité de cellules rondes inflammatoires. L'infiltration s'étend presque jusqu'à la couche cellulo-graisseuse profonde. Sur les bords, elle diffuse sans limites bien précises. Les cellules rondes ont un gros noyau arrondi périphérique, plus ou moins clair, entouré d'un protoplasme coloré de façon uniforme, sans granulations ; certains éléments correspondent aux plasmazellen de Unna. Ils se montrent surtout groupés au voisinage ou autour des vaisseaux sanguins, et principalement des artérioles ; ils sont disposés en cercles concentriques autour des tuniques du vaisseau.

Les glandes sudoripares ne sont pas accompagnées de cellules inflammatoires.

Dans la partie superficielle du derme, les capillaires sanguins apparaissent très dilatés, remplis d'hématies et de globules blancs abondants (leucocytose locale). En un point, une artériole rompue a donné naissance à une infiltration hémorragique.

Enfin, dans le tissu cellulaire sous-cutané, une veine se

montre atteinte d'endophlébite; l'épaisseur de la tunique interne est très augmentée et l'endothélium proliféré obture presque la lumière du vaisseau.

Dans la zone inflammatoire, on voit des cellules pigmentophages, remplies du même pigment que l'on retrouve à la base de l'épiderme, dans quelques cellules épithéliales. La syphilis, chez le singe encore plus que chez l'homme, laisse à sa suite une cicatrice brune, pigmentée.

En résumé, on n'observe dans ce chancre du chimpanzé mâle, ni cellules géantes ni polynucléaires, mais presque uniquement des plasmazellen. Ce fait, la présence des mononucléaires, la mononucléose, est une des caractéristiques de la lésion syphilitique. Les lésions de périartérite ont une valeur pathogénique analogue. Il est donc permis de rapprocher, d'identifier le chancre syphilitique du chimpanzé et le chancre syphilitique de l'homme, puisque l'on retrouve dans les deux cas le même aspect histologique et la même réaction inflammatoire.

M. Darier, dont on connaît la compétence, a bien voulu examiner ces coupes et confirmer le diagnostic histologique de chancre syphilitique du chimpanzé mâle.

Et comme ce chancre du chimpanzé mâle est une lésion de passage, provenant d'un premier chimpanzé femelle, il est logique d'admettre que les deux animaux ont été atteints de syphilis.

EXPLICATION DE LA PLANCHE IV

FIG. I — Coupe d'un chancre de la cuisse (chimpanzé mâle).

a, a'). — Bourgeons épithéliaux s'enfonçant dans le derme.

b, b'). — Infiltration du derme.

c). — Foyer inflammatoire périvasculaire.

d). — Foyer d'apoplexie hémorragique.

e). — Région sous-cutanée dans laquelle on voit un vaisseau à parois épaissies.

FIG. II. — Montre un foyer périvasculaire dans lequel on reconnaît de grandes cellules mononucléaires dites « Plasmazellen ».

FIG. III. — Cellules « Mastzellen » dans la paroi externe d'une petite artère.

b). Nombreuses cellules « Mastzellen » disséminées autour du vaisseau.

FIG. IV. — Vaisseau montrant une prolifération intense des cellules endothéliales oblitérant presque complètement sa lumière.

La Résorption de l'acide urique et de l'urate de soude

PAR LE D^r J.-J. VAN LOGHEM (D'AMSTERDAM).

Dans un mémoire, publié par les *Archives de Virchow*, Rindfleisch¹ a décrit des préparations microscopiques, provenant d'un tophus, extirpé chez lui-même. Ce savant observait une phagocytose des cristaux du tophus, — fait intéressant, qui lui permettait d'expliquer la modification de la grandeur que le tophus avait subie *durante vita*.

M. Metchnikoff a bien voulu me charger d'examiner cette question de plus près.

En commençant l'étude de ce sujet, il m'est apparu que le phénomène observé par Rindfleisch — et avant lui par Rielh² — n'a pas seulement l'importance d'un simple fait biologique ; mais que, pour bien le comprendre, il fallait entrer dans les questions spéciales de la pathologie de la goutte.

C'est pour cela qu'il faut les résumer en quelques mots.

L'étude de la goutte n'est pas assez avancée pour qu'il soit permis de parler d'une maladie expérimentale ; les notions sur les causes et les conditions de cette maladie sont tellement vagues qu'il est impossible d'amener l'organisme normal jusqu'à l'état gouteux. Toutefois la méthode expérimentale a aussi sa place dans ce chapitre spécial de pathologie, puisque la chimie et la morphologie ont démontré le rôle de l'acide urique dans la goutte.

Dans l'histoire de la goutte, la période expérimentale commence avec les travaux d'Ebstein³. Ce savant considère l'acide urique comme *materia peccans*, opinion déjà exprimée par

1. E. RINDFLEISCH, *Ueber Bildung und Rückbildung gichtischer tophi*, *Virchow's Archiv*, Band 171, H. 3, 1903.

2. G. RIEHL, *Zur Anatomie der Gicht*, *Wiener Klinische Wochenschrift*, 26 Aug. 1897, p. 761.

3. W. EBSTEIN, *Gicht Deutsche Klinik des*, 19, J. h. III, 25-26, pag. 430, 1901. *Die Natur und Behandlung der Gicht*. Wiesbaden. 1882.

Garrod¹; d'après Ebstein, l'acide urique est une *substance toxique* qui cause des modifications inflammatoires et nécrosantes des tissus, lesquelles finissent par la nécrose complète; dans le tissu mort, l'acide urique est précipité sous la forme d'urate de soude. La présence de l'acide urique dans les tissus en quantité anormale est due à une « stase »; le plus souvent cette stase est localisée (goutte articulaire primaire); en d'autres cas, elle est généralisée et dépend d'une lésion rénale (goutte rénale primaire).

Pour fonder cette théorie, qui est admise à présent par un grand nombre de pathologistes, Ebstein a fait deux séries d'expériences.

D'abord, pour savoir si la stase de l'acide urique aboutit à une modification des tissus, comparable à celle qu'on trouve dans la goutte, il a pratiqué la ligature des uretères chez des oiseaux. C'est l'expérience classique de Galvani, qui, destinée à résoudre une question de morphologie, fut appliquée à la physiologie et à la pathologie. Déjà Galvani avait signalé en passant *alba terrestris materia* : une précipitation d'urate de soude dans les tissus d'animaux morts à la suite de ces ligatures; Ebstein examine de plus près ces produits de la stase expérimentale et les compare aux précipitations d'urates dans le corps des gouteux.

Les résultats de ses expériences confirment absolument sa conviction, acquise pendant ses études anatomiques; *il a réussi à reproduire chez la poule des altérations qui, au point de vue anatomique, sont équivalentes à celles observées chez l'homme, au cours de l'arthrite uratique*².

Dans la seconde série de ses expériences faites pour prouver l'action nuisible de l'acide urique sur les tissus, Ebstein n'eut pas tant de succès.

Ni l'injection dans la cavité abdominale, ni celles dans la chambre antérieure de l'œil, les reins et le cartilage de l'oreille n'ont été répétées. La disparition de dépôts artificiels d'acide urique dans la cornée ne fut même pas étudiée microscopiquement. La seule expérience regardée comme décisive est celle de l'injection dans la cornée, d'acide urique dissous dans

1. A. B. GARROD, *A Treatise on Gout and Rheumatic Gout*, 3^e édition, London, 1876.

2. W. EBSTEIN, *Die Natur*, etc., p. 71.

une solution de phosphate de soude. L'auteur pouvait constater *die toxische Wirkung*, (l'action toxique) de l'acide urique, par la présence de leukomes dans la cornée. (P. 81).

Mais des dépôts cristallins d'urates ont été rarement observés ainsi que les nécroses (p. 82).

Les recherches anatomiques et expérimentales d'Ebstein ont été vivement critiquées. Riehl¹, Aschoff, Duckuorth Dyce et récemment Krause² trouvaient souvent chez des goutteux du *tissu normal*, contenant des cristaux d'urate de soude; selon eux la thèse que la nécrose précède la précipitation des urates ne serait pas soutenable.

Ebstein ne nie pas le fait, observé par ces auteurs, mais l'explique comme phénomène postmortel³.

C'est Likhatscheff⁴, qui attaque la doctrine d'Ebstein au moyen d'expériences; il répète la ligature des uretères et formule une conclusion qui diffère considérablement de celle d'Ebstein. D'abord, Likhatscheff remarque que les dépôts d'urates, dans le corps de la poule morte, se trouvent surtout dans les organes internes, riches en sang, tandis que la formation des tophus du malade goutteux a lieu le plus souvent dans les petites articulations et dans les parties du corps mal nourries par le sang; ensuite il a observé plusieurs fois des cristaux dans du tissu qui n'avait subi aucune modification visible.

Aussi la seconde série d'expériences d'Ebstein — sur l'influence nuisible de l'acide urique sur le tissu de la cornée du lapin — était attaquée. Leber⁵, dans son travail complet sur l'inflammation, ne peut pas admettre une action nocive intense de l'acide urique; les cristaux introduits dans la cornée et dans la chambre antérieure de l'œil disparaissent très vite et sans réaction considérable.

Tandis qu'Ebstein visait le centre même de la question, d'autres, tels qu'Ilis et Freudweiler, Pfeiffer, etc., ont préféré l'aborder par la périphérie.

1. RIEHL, *l. c.*

2. K. A. KRAUSE, *Zur Kenntniss der Uratablagerungen im Gewebe*, *Zeitschr. Klin. Medicin*, Band 50, I, II, p. 136.

3. EBSTEIN, *Deutsche Klinik*, *l. c.*, p. 139.

4. LIKHATSCHIEFF, *Experimentelle Untersuchungen über die Folgen der Uretären-Unterbindung bei Hühnern*, *Ziegler's Beiträge*, Band XX, 1896, p. 102.

5. TH. LEBER, *Die Entstehung des Entzündung*. Leipzig, 1891, p. 254.

Dans un travail très étendu, Freudweiler¹ a suivi le sort de cristaux d'urate de soude introduits sous la peau des lapins; il a vu que ces cristaux sont englobés par des cellules du tissu conjonctif, par des leucocytes et des cellules géantes. (Nous avons retrouvé dans nos préparations tout ce que Metchnikoff a décrit au sujet de la phagocytose dans les tissus.)

Ilis² a complété ces expériences en injectant les mêmes cristaux dans la cavité abdominale et les articulations de lapins et de cobayes; les dépôts ainsi obtenus disparaissent par le même processus que les cristaux sous-cutanés.

Dans un second mémoire³, Freudweiler donne ses recherches sur la genèse du tophus goutteux; les résultats de ce travail sont négatifs. L'auteur admet une augmentation de l'acide urique dans les humeurs des tissus du malade goutteux comme condition indispensable de la précipitation des urates, mais il n'a pas réussi à trouver les causes locales qui déterminent la cristallisation; je reviendrai plus tard sur ce travail.

En résumé, les résultats des études expérimentales sur la goutte sont plutôt maigres. La théorie d'Ebstein ne trouve qu'un faible appui dans les expériences de son fondateur; les recherches de Ilis et Freudweiler donnent bien une idée sur la façon dont les tophus disparaissent, mais ne nous font pas savoir comment ils se forment.

EXPÉRIENCES SUR LA RÉSORPTION DE L'URATE DE SOUDE ET DE L'ACIDE URIQUE

J'ai commencé par répéter quelques-unes des expériences de Freudweiler et Ilis. En injectant sous la peau de lapins de l'eau physiologique contenant une quantité de 0,4-0,5 grammes d'urate de soude, j'obtenais des dépôts sous-cutanés de ce sel; déjà, après quelques heures, le gonflement local provoqué par l'injection subit une diminution considérable (résorption de l'eau physiologique) et il en reste un « tophus artificiel » : une petite

1. M. FREUDWEILER, *Ueber das Wesen der Gichtknoten*, *Deutsches Archiv für Klinische Medizin*. Band 63, p. 266, 1899.

2. ILIS, *Schicksal und Wirkung der s. hams. Natrons im Bauch und Gelenkhöhle des Kaninchens*, *Ibid*, Band 67, p. 81.

3. FREUDWEILER. *Ueber die Entstehung der Gichtknoten*, *Ibid*, Band 69, p. 155.

tumeur sous-cutanée, dure, dans la région de laquelle la peau devient rouge et chaude.

Après quelque temps le dépôt est sensiblement diminué, et il finit même par disparaître tout à fait.

En examinant des tophus de différents âges, — après fixations et durcissement par l'alcool absolu, inclusion dans la paraffine et coloration par la safranine, la thionine ou le brun de Bismarck, — on peut confirmer les observations de Freudweiler qui ont montré que les cristaux disparaissent par phagocytose.

Après la description détaillée de Freudweiler, il me semble inutile d'insister sur ce procès; j'attirerai l'attention seulement sur un petit fait.

Dans les coupes d'un dépôt qui date d'un mois (expér. 18) on trouve quelques *rosaces* d'aiguilles; il est clair qu'il ne s'agit pas ici des cristaux injectés, mais d'une *reprécipitation* d'urate de soude qui avait été dissous. De quelle manière cette dissolution s'est-elle faite? Par les humeurs des tissus? Cela semble peu probable parce que les humeurs vivantes ne montrent guère d'action sur l'urate de soude (v. ci-dessous les expériences aux sacs de collodion). De même, on doit exclure la possibilité d'une précipitation *post mortem*, parce que quelques-unes des rosaces sont déjà englobées par des cellules géantes; la seule explication plausible est que la dissolution de l'urate de soude s'est faite par digestion intracellulaire et que la réprécipitation s'est produite après la mort de la cellule.

Une autre série d'expériences, faites avec l'acide urique, — pour le comparer avec l'urate de soude, — donnait un résultat surprenant qui s'oppose absolument aux observations de Freudweiler.

Freudweiler¹ a injecté des cristaux d'acide urique sous la peau de lapins; il appelle ces injections « *lediglich Vorversuche* » (essais préliminaires), pour établir l'action de cette substance sur le tissu vivant; il examine au microscope des dépôts de 0, 2, 4, 6, 9, 12, 18, 24 heures et de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 18, 20, 21, 28, 35, 50 jours.

Il a observé que l'acide urique détermine une nécrose complète des tissus là où il est amassé. Les masses cristallines sont transportées par les phagocytes à partir du troisième jour (p. 164-165).

1. FREUDWEILER, second mémoire déjà cité.

Les préparations provenant de mes expériences montrent tout autre chose. Déjà après 24 heures, une partie considérable de la masse des cristaux d'acide urique a disparu; un noyau seulement des cristaux injectés est resté sur place.

A la périphérie du dépôt, dont les limites primitives sont bien marquées par les leucocytes, et parmi les cristaux d'acide urique, on trouve des *rosaces régulières* d'aiguilles, de véritables soleils, qui diffèrent absolument des cristaux larges et isolés, qui avaient été injectés¹.

Ces rosaces sont entourées par des leucocytes.

La nature de cette reprécipitation est facile à établir; les aiguilles en soleils disparaissent vite par la formaline et par l'acide acétique; avec ce dernier réactif on obtient après la dissolution une précipitation des cristaux rhomboïdes bien connus de l'acide urique.

Ces réactions microchimiques, combinées à la morphologie des cristaux, et les conditions sous lesquelles la précipitation s'est faite, montrent nettement que nous avons observé *une précipitation d'urate de soude dans un tissu baigné par un liquide contenant de l'acide urique en quantité considérable*.

On ne peut pas méconnaître que le phénomène décrit ci-dessus soit identique à la genèse du tophus; il est nécessaire d'examiner ce fait nouveau de plus près.

1. *La précipitation d'urate de soude après injection de cristaux d'acide urique est-elle constante?*

Sept dépôts de cristaux d'acide urique sous la peau dorsale de trois lapins (expér. 5, 1, 4, 3, 2, 6, 9) furent examinés après 1, 4 1/2, 24, 3 × 24 et 4 × 24 heures, après 14 jours et après 1 mois.

Dans une des préparations faite seulement après 4 heures 1/2, je trouvai déjà à sa limite, une *rosace d'urate de soude*, selon toute apparence encore intacte.

Après 24 heures, la couche périphérique des cristaux injectés a disparu, elle est remplacée par des leucocytes, de la fibrine et des rosaces d'urate de soude.

1. Il semble étonnant que M. Freudweiler ait examiné les préparations de 22 dépôts sans s'apercevoir que les masses des cristaux qu'il avait sous les yeux n'étaient pas de la même nature que celles qu'il avait injectées.

Probablement cet expérimentateur a employé des cristaux du commerce qui, étant tassés ou agglomérés, avaient perdu leur aspect caractéristique.

Les autres dépôts montraient les mêmes modifications, en rapport avec leur âge et la quantité d'acide urique injectée.

2. *La modification des tissus par le traumatisme de l'injection joue-t-elle un rôle ?*

Pour cela, je modifiai les conditions locales en injectant dans la cavité abdominale de lapins et de cobayes.

En ouvrant la cavité abdominale d'un lapin (expér. 52) 1 heure après l'injection intrapéritonéale de cristaux d'acide urique en suspension dans de l'eau physiologique, on retrouve une partie considérable de ces cristaux encore libres dans la cavité, mais agglomérés en petites masses blanches par la fibrine; par-ci par-là, l'une d'elles est légèrement adhérente à l'épiploon, au mésentère ou à la paroi de l'intestin; en faisant des coupes à paraffine, on observe que les cristaux sont réunis et entourés par de la fibrine, dans laquelle se trouvent des leucocytes.

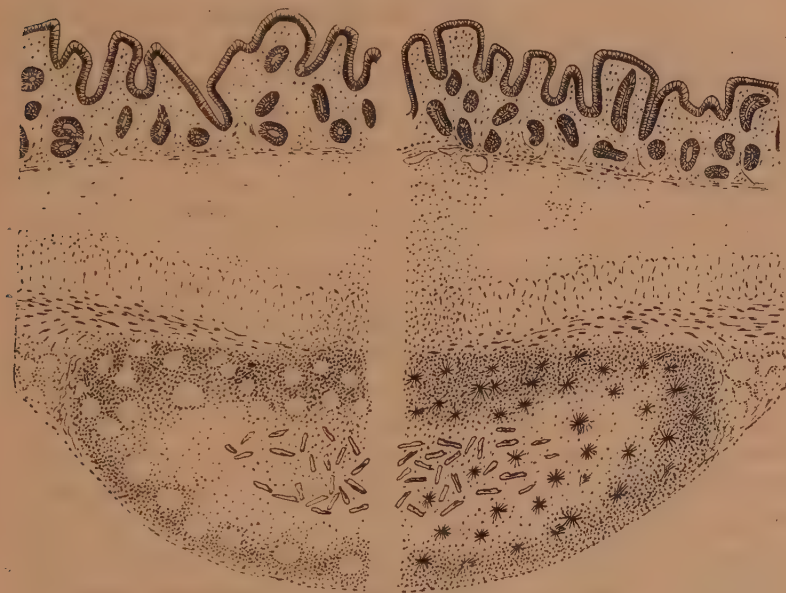
Si on ouvre après 17 heures la cavité abdominale d'un lapin traité de la même manière (expér. 35) et si on étale, sous le microscope, une partie de l'épiploon ou du mésentère colorée par le brun de Bismarck, on voit que ces masses de cristaux d'acide urique sont transformées en rosaces, c'est-à-dire en urate de soude. Cette transformation se fait voir encore plus nettement dans les coupes d'une masse de cristaux collée à la paroi du colon.

Dans ce cas, le traumatisme de l'injection semble être exclu tout à fait : la petite masse de cristaux d'acide urique s'est fixée à la paroi intestinale et offre le même aspect que les dépôts sous-cutanés : un exsudat sérofibrineux contenant un grand nombre de leucocytes a remplacé la plus grande partie des cristaux injectés, seulement les cristaux du centre ne sont pas encore dissous, quoique leurs contours aient subi déjà une transformation visible.

Les autres cristaux injectés sont dissous et reprécipités en forme de rosaces d'urate de soude.

Dans la paroi intestinale il ne se trouve aucune cristallisation. La figure ci-contre est un dessin demi-schématique de cette préparation; la partie gauche est faite d'après une préparation qui avait été traitée pendant quelques heures par la formaline 10 0/0; l'acide urique est resté, les urates ont disparu.

La même expérience répétée sur un cobaye donne après 20 heures un résultat encore plus net (expér. 50). Entre deux lobes du foie, sur une place bien protégée et à l'abri de tout traumatisme, une petite quantité de cristaux d'acide urique, enveloppée de fibrine, avait trouvé place. Ce dépôt, examiné en coupes de paraffine, avait subi la même transformation : un noyau d'acide urique entouré par des leucocytes et des rosaces d'urate de soude. Dans le tissu du foie, pas de cristallisation.



On peut modifier les conditions de l'expérience. J'ai examiné des dépôts dans la paroi abdominale antérieure, sur le diaphragme, entre les muscles, — toujours avec le même résultat.

3. La cornée, fait-elle une exception ?

Déjà Ebstein a injecté des cristaux d'acide urique dans le tissu de la cornée, mais apparemment il n'a pas suivi au microscope le sort de ces cristaux.

Leber a établi que les dépôts artificiels d'acide urique diminuent très vite et que le reste des cristaux, qu'il retrouve après 2 jours, est probablement constitué par de l'acide urique.

Pour savoir si la cornée faisait une exception, qu'on pouvait

soupçonner après les recherches de Leber, j'ai répété celles-ci.

Expérience 53 b. — Samedi 19 décembre 1903, 11 heures du matin, je fais chez un lapin un petit cul-de-sac à l'aide d'un bistouri, entre les lamelles de la cornée gauche, cocaïnisée; avec une spatule en platine je remplis le cul-de-sac avec une émulsion de cristaux d'acide urique en eau physiologique.

Le lendemain le dépôt est diminué à peu près de moitié, tandis que l'œil ne montre aucune réaction grave... A 3 heures, l'animal est sacrifié; la cornée est étudiée sur des coupes à la paraffine.

Dans l'exsudat, qui remplit le cul-de-sac, il se trouve *quelques rosaces d'urate de soude*; dans le tissu cornéal non modifié, il n'y a pas de cristaux.

La cornée se comporte donc comme les autres tissus.

4. *La cristallisation d'urate de soude se fait-elle dans du tissu normal?*

Les préparations nombreuses provenant de différentes expériences montrent que partout la présence de l'urate de soude est limitée au dépôt d'acide urique, dont les frontières primitives sont toujours faciles à reconnaître grâce à une couche de leucocytes.

5. *L'acide urique peut-il être dissous dans les humeurs du corps, en dehors de l'influence des leucocytes?*

Se comporte-il différemment de l'urate de soude?

Les questions de ce genre se posent si souvent dans l'étude de l'immunité que le dispositif de l'expérience ne présentait aucune difficulté; j'ai pensé que l'emploi des sacs de collodion me permettrait de répondre.

Expérience 54. — Deux sacs de collodion, montés sur des pipettes de Pasteur, sont remplis d'eau physiologique; à l'un on ajoute des cristaux d'acide urique, à l'autre de l'urate de soude. Après stérilisation, les sacs sont introduits dans la cavité abdominale d'un lapin anesthésié à l'éther; 17 janvier, l'animal est sacrifié; à l'autopsie on retrouve les deux sacs, collés à la paroi abdominale antérieure et entourés par de la fibrine.

Le sac qui contenait, au commencement de l'expérience, l'émulsion de l'acide urique est devenu transparent, ne renferme plus que quelques cristaux; sa paroi est intacte.

Le sac à l'urate de soude est un peu aplati; pour le reste il n'a subi aucune modification appréciable; il semble contenir la même quantité

1. Je ne me suis pas servi d'une méthode rigoureuse; je comparais la quantité des cristaux en mesurant la hauteur du sédiment formé par les cristaux dans un même tube avant et après l'expérience.

d'urate de soude que celle qui y avait été introduite ; microscopiquement les cristaux ne se montrent pas changés.

La masse de fibrine autour des sacs ne contenait pas de cristaux.

Les humeurs du corps montrent non seulement *in-vivo* mais aussi *in vitro*, un pouvoir dissolvant vis-à-vis de l'acide urique. Une goutte d'un sérum filtré de lapin auquel on avait ajouté des cristaux d'acide urique donne, avec une goutte d'acide acétique des cristaux d'acide urique.

Si on examine après quelques jours le sédiment d'un tube contenant du sérum et des cristaux d'acide urique, on trouve une précipitation spontanée d'urate de soude. Ce fait intéressant, — il nous représente pour ainsi dire la formation d'un « *tophus in vitro* » est cité dans les mémoires de Robert¹ et de Mordhorst².

Selon le premier auteur on peut l'obtenir aussi avec une solution de chlorure de sodium (0,5 0/0) et de bicarbonate de soude (0,2 0/0).

6. *L'acide urique est-il précipité en entier, ou seulement en partie sous forme d'urates dans les dépôts artificiels?*

Quoiqu'il soit difficile de donner une réponse absolue, les expériences montrent que, très probablement, une partie de l'acide urique reste en dissolution et disparaît dans la circulation, tandis que le reste est précipité.

En faisant chez un lapin (expér. 28) 3 dépôts d'acide urique et 3 dépôts d'urate de soude, dans les mêmes conditions — en tenant compte du poids moléculaire — à gauche et à droite sous la peau du dos, je pouvais comparer la rapidité de la résorption des deux substances. Après 17 jours l'animal est sacrifié ; les 3 dépôts d'acide urique ont disparu sans laisser de trace ; les autres — d'urate de soude — sont faciles à retrouver.

Ce qui prouve que très probablement une quantité assez considérable de l'acide urique est résorbée à l'état dissous.

7). *De quelle manière est résorbé l'urate de soude précipité?*

Les expériences de Ilis avec Freudweiler, confirmées par les miennes, font déjà soupçonner par quel procédé les rosaces

1. SIR WILLIAM ROBERTS, III Croonian Lecture, *British medical journal*, 2 July 1892.

2. C. MORDHORST, *Uratablagerungen bei Gicht*, *Vichow's archiv*. B. 48, 1897, page 235.

expérimentales disparaissent; après leur formation elles sont entourées par les leucocytes, dont le groupement, surtout dans les préparations à formoline, est caractéristique.

Les dépôts plus âgés confirment que les cristaux du tophus expérimental sont englobés par les phagocytes, comme Riehl et Rindfleisch l'ont décrit pour le tophus goutteux et Ilis avec Freudweiler pour les cristaux injectés.

J'ai essayé d'examiner de plus près la résorption de l'urate de soude dans l'intérieur des phagocytes, en me servant de grenouilles (expér. 55-64).

Des cristaux d'urate de soude injectés dans la cavité abdominale d'une grenouille, sont englobés par des leucocytes; surtout par les macrophages qui apparaissent bourrés d'aiguilles cristallines; on trouve aussi de grands polynucléaires qui contiennent des cristaux, mais toujours en quantité peu considérable.

Le rouge neutre montre que la cellule répond d'abord par une réaction acide dans la région des cristaux englobés.

Ensuite des vacuoles à réaction nettement acide se forment, et la dissolution intracellulaire des cristaux commence.

Souvent on observe une aiguille dont le milieu est situé dans une vacuole trois fois plus petite que le cristal.

Plus tard, après plusieurs jours, on ne trouve que de petits morceaux de cristaux dans l'intérieur des vacuoles.

Les préparations faites avec l'exsudat péritonéal puisé depuis quelques heures, et traitées par le rouge neutre ou fixées à l'alcool et colorées par la thionine, montrent des cristaux d'acide urique dans l'intérieur des leucocytes.

Cette précipitation de l'acide urique en milieu acide, après la dissolution d'urate de soude (réaction bien connue), n'a pas été observée dans des préparations fraîches.

Des expériences pour déterminer la *chimiotaxie* de l'acide urique et de l'urate de soude vis-à-vis des leucocytes du cobaye et de la grenouille — en me servant des procédés de *Massart* et *Bordet*, *Buchner*, etc., ont montré qu'elle est indifférente; c'est-à-dire qu'elle ressemble à la chimiotaxie de l'eau physiologique servant comme contrôle.

RÉSUMÉ

L'observation de Freudweiler, que des cristaux d'acide urique introduits sous la peau du lapin disparaissent par phagocytose, n'est pas confirmée.

L'acide urique, au contraire, est facilement dissous dans les humeurs *in vivo* et *in vitro*.

Dans les humeurs du corps qui contiennent de l'acide urique en solution concentrée — *in vitro* ainsi qu'*in vivo* — il se fait facilement une précipitation d'urate de soude en forme d'aiguilles agglomérées, qui sont identiques aux cristallisations des tophus goutteux.

Cette précipitation n'a pas lieu dans les tissus normaux.

L'urate de soude qui se trouve dans les tissus du corps par précipitation, ou qui y est introduit par injection, disparaît par réaction phagocytaire.

L'urate de soude est dissous dans le protoplasme des phagocytes de la grenouille à l'aide d'une réaction acide.

Les phénomènes trouvés ou confirmés par cette recherche ne sont pas d'une importance assez grande pour qu'il soit déjà permis de critiquer à leur aide les différentes théories de la goutte.

Je ne les considère que comme un deuxième pas dans la voie inaugurée par les expériences de Ilis et Freudweiler.

Puisqu'il est nettement démontré, par l'expérimentation, que l'acide urique, dissous dans les humeurs des tissus, peut cristalliser sous une forme qui est identique aux précipitations dans le corps du malade goutteux, il sera possible d'établir par l'expérimentation les conditions dans lesquelles cette précipitation se fait.

Déjà maintenant on peut s'expliquer le rôle des traumatismes qui causent si souvent un accès véhément chez les malades goutteux.

L'exsudat qui suit le traumatisme est, chez le goutteux, un liquide contenant de l'acide urique en quantité anormale; nos expériences ont montré la facilité avec laquelle la cristallisation d'urate de soude se fait dans les exsudats et le sérum *in vitro*.

Les accès qui suivent l'influenza — maladie provoquant souvent des inflammations articulaires — peuvent être expliqués en admettant une exsudation suivie de cristallisation.

Au point de vue pharmacodynamique, l'expérimentation avec des sacs de collodion peut rendre des services considérables ; en introduisant des urates, à l'abri des phagocytes, dans les tissus, on pourra étudier quantitativement l'influence de moyens thérapeutiques.

Il n'est pas temps encore d'aborder les questions théoriques ; mais il n'y a aucun doute que la poursuite des recherches sur l'acide urique, dans la direction indiquée par Roberts, combinée aux expériences *in vivo*, permette d'explorer un terrain si mal connu.

ERRATUM

Numéro du 25 juin.

Page 343, ligne 15, au lieu de « une allégresse », lire « un entrain ». Ligne 25, au lieu « il dut l'interrompre », lire « il dut interrompre ».

Page 344, ligne 12, au lieu de « en 1862 », lire « en 1863 ». 3^e ligne en partant du bas de la page, au lieu de « Lorsqu'il y a un ou plusieurs », lire « lorsqu'il y a plusieurs ».

Page 352, ligne 2, au lieu « sous le titre de Microbes et Maladie », lire « Le Microbe et la Maladie ».

Page 354, intercaler entre ligne 9 et ligne 10 « Fermentation. London. W. Clowes and Sons, 1884 ».

Le gérant : G. MASSON.

Fig. II.

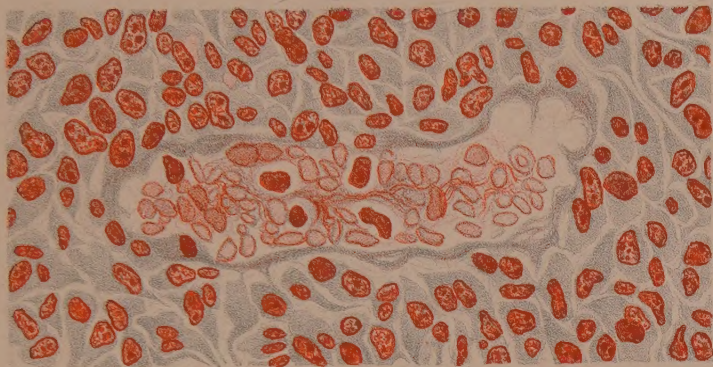


Fig. 1.

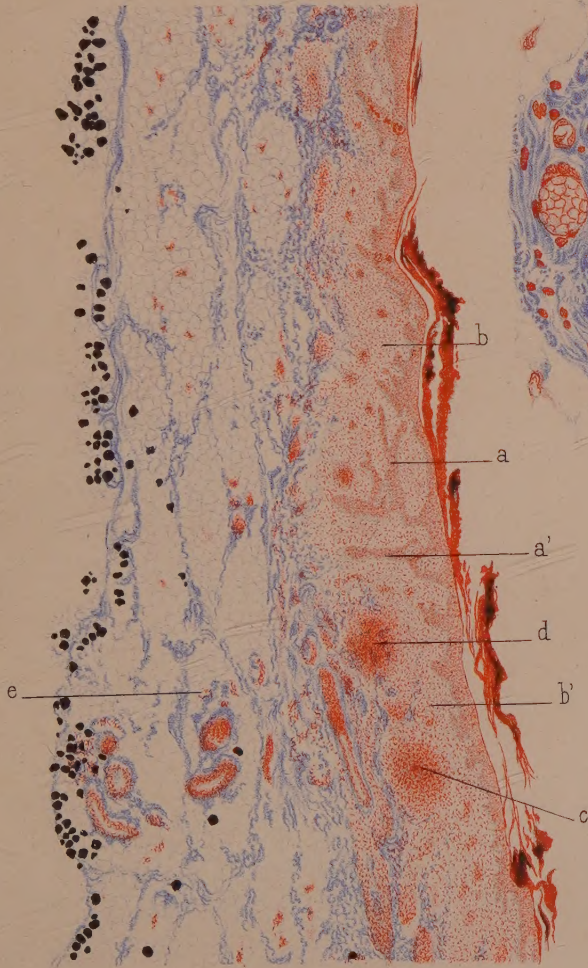


Fig. 4.

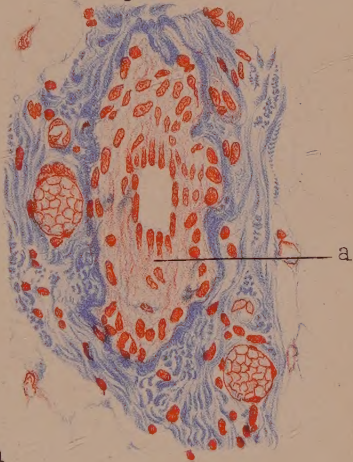


Fig. 3.

